Série A N°
N° d'ordre

THESES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

le GRADE de DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Joseph PARELLO

Première thèse

ALCALOIDES DU *PHYLLANTUS DISCOIDES* Muell. Arg. (EUPHORBIACÉES) ISOLEMENT ET DÉTERMINATION DES STRUCTURES

Deuxième thèse

Propositions données par la Faculté :

Soutenues le 29 juin 1966, devant la Commission d'examen

MM. M. JULIA *Président*
M.-M. JANOT } *Examinateurs*
M. FETIZON }

Série A N°
N° d'ordre

THESES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

le GRADE de DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Joseph PARELLO

Première thèse

ALCALOIDES DU *PHYLLANTUS DISCOIDES* Muell. Arg. (EUPHORBIACÉES) ISOLEMENT ET DÉTERMINATION DES STRUCTURES

Deuxième thèse

Propositions données par la Faculté :

Soutenues le 29 juin 1966, devant la Commission d'examen

MM. M. JULIA — *Président*
M.-M. JANOT, M. FETIZON — *Examinateurs*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen..... M. ZAMANSKY

PROFESSEURS

PRENANT ..... T Anatomie et histologie comparée.
GRASSE ..... T Évolution des êtres organisés.
PREVOST ..... T Chimie organique.
WYART..... T Minéralo. et cristallo.
TEISSIER ..... T Zoologie.
AUGER ..... T Physique quantique et relativité.
MONNIER ..... T Physiologie générale.
PIVETEAU ..... T Paléontologie.
ROCARD ..... T Physique ENS.
CARTAN ..... T Mathématiques ENS.
LAFFITTE ..... T Chimie générale.
N... ..... T Géométrie supérieure.
COULOMB ..... T Physique du globe.
Mlle COUSIN..... T Biologie animale SPCN.
CHRETIEN ..... T Chimie minérale.
BOCQUET..... T Zoologie.
KADTLER ..... T Physique ENS.
EPHRUSSI ..... T Génétique.
GAUTHERET..... T Biologie végétale PCB.
LUCAS R..... T Recherches physiques.
THOMAS A..... T Biologie cellulaire.
MORAND..... T Physique enseignement.
SOLEILLET ..... T Physique PCB.
FORTIER..... .. T Mécanique exp. des fluides.
DRACH ..... T Zoologie.
QUENEY.... ..... T Météo. et dynamique atmos.
GALLIEN..... T Embryologie.
EICHORN ..... T Botanique.
DE CUGNAC... .. T Biologie végétale SPCN.
Mlle CAUCHOIS.... T Chimie physique.
THELLIER ..... T Physique du globe.
PONCIN ..... T Mécanique générale.
DUBREIL ..... T Arith. et théorie des nombres.
QUELET..... T Chimie organique.
CAGNIARD ..... T Géophysique appliquée.
CHAMPETIER..... T Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER ..... T Micropaléontologie.
JUNG ..... T Géologie.
TRILLAT ..... T Microscopie et diffrac-élec.
WIEMANN ..... T Chimie organ. et structu.
VASSY ..... T Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES .... T Théorie physique.
AMIEL ..... T Chimie générale.
HOCART ..... T Minéralo. et cristal.
J. P. MATHIEU .. T Physique optique.
COUTEAUX ..... T Cytologie.
CHOQUET ..... T Théorie des fonctions et Topologie.
FELDMANN ..... T Biolcgie végétale marine.
JOST ..... T Physiologie comparée.
FORTET ..... T Calcul des probabilités et Physique mathématiques.
SCHWARTZ ..... T Calcul dif. et Intégral.
CHOUARD..... .... T Physiologie végétale.
MALAVARD..... T Aviation (technique aéron.).
BRELOT ..... T Analyse supérieure.
NORMANT..... T Synthèse organique.
BENARD .... T Chimie minérale.
DUGUE..... T Statistique.
SOULAIRAC..... T Psychophysiologie.
ULRICH ..... T Physiologie végé. appli.
KIRRMANN..... T Théories chimiques.
CHADEFAUD..... T Botanique.
Mlle LE BRETON.. T Physio. de la nutrition.
LELONG..... T Appli. de l'ana. à la géom.
DEVILLERS ..... T Anatomie et Histo. compa.
EHRESMANN ..... T Topologie algébrique.
FRANCON ..... T Physique SPCN.
GLANGEAUD ..... T Géogra. phys. et géol. dynam.
DODEMENT ..... T Mathématiques MGP.
PISOT ..... T Technique math. de la physi.
ROCH..... T Géologie.
SCHATZMANN..... T Astrophysique.
TERMIER ..... T Géologie générale.
ZAMANSKY..... T Mathématiques générales.
LENNUIER ..... T Physique MGP.
ROUTHIER ..... T Géologie appliquée.
Mme TONNELAT.... T Physique théorique.
DIXMIER ..... T Mathématiques MPC.
SOUCHAY ..... T Chimie générale.
AIGRAIN..... T Électrotechnnique.
BRUSSET ..... T Chimie systématique.
M. LEVY..... T Physique théorique des hautes énergies.
Mme CHAIX..... T Chimie biologique.
Mme HUREL-PY... T Biologie végétale PCB.
PANNETIER..... T Chimie générale.
BRUN..... .. T Mécanique des fluides I.
Mme DUBREIL.... T Mathématiques (agréga.).
Mme LELONG .... T Math. II ENS.
BELLAIR..... T Géologie SPCN.
COTTE..... T Physique électricité.
DUBOIS J. E. .... T Chimie organique.
LAMOTTE ..... T Zoologie ENS.
OLMER ..... T Énergétique générale.
GAUTHIER..... T Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ ..... T Chimie physique.
BROSSEL..... T Physique atomique.
BUSER ..... T Physiologie comparée.
CAMUS ..... T Physiologie végétale.
CURIEN ..... T Minéralo. et cristal.
Mme CHARNIAUX-COTTON..... Évolution des êtres organisés.
POSSOMPES ..... T Zoologie.
PULLMANN..... T Chimie quantique.
TEILLAC..... T Physique nuc. et Radioactivi.
VILLE..... T Économétrie.
WILLEMART..... T Chimie PCB.
FREYMANN ..... T Recherches physiques.
ROLLET ..... T Chimie minérale.
Mlle JOSIEN..... T Chimie SPCN.
CHEVALLEY ..... T Géométrie algébrique et théorie des groupes.
GERMAIN ..... T Mécanique théor. des fluides.
LUCAS ..... T Géologie.
ALLARD..... T Chimie physique.
BERTHELOT ..... T Physique des particules fondamentales.

Bricard	T	Météorologie.
Mme Albe - Fessard	T	Psycho.-physio.
M. Julia	T	Études des moléculaires naturelles complexes.
Magat	T	Physico-chimie des rayonnements.
Mlle Quintin	T	Électrochimie.
Monod	T	Chimie du métabolisme.
De Possel	T	Analyse numérique.
Charlot	T	Chimie analytique.
Chatelet	T	Chimie PCB.
Mattler	T	Physique SPCN.
Bouissières	T	Radiochimie.
Mme Couture	T	Thermo. et méca. physique.
Franc	T	Biologie animale PCB.
Schnell		Botanique tropicale.
Stolkowski	T	Physiologie végétale.
Acher	T	Chimie biologique.
Baudoin	T	Biologie animale PCB.
Beaumont		Biologie animale SPCN.
Blamont		Géophysique ionosphère.
Boureau	T	Botanique.
Curie D.		Physique MGP.
Durand-Delga	T	Géologie.
Heller	T	Physiologie végétale.
Tortrat	T	Calcul des probabilités.
Cailleux	T	Géologie SPCN.
Magnan		Physique électricité.
Daudel	T	Mécanique ondulatoire.
Mlle Fourcroy		Biologie végétale SPCN.
Mme Choquet-Bruhat		Mécanique analytique et méca. céleste.
Mlle Veil	T	Physiologie générale.
Lwoff	T	Microbiologie.
Siestrunck	T	Méca. phys. et expérimentale.
Cabannes	T	Mécanique générale.
Caire		Géogra. physique et géo. dyn.
Comolet		Méca. des fluides.
Delloue	T	Physique de l'exosphère.
Houillon		Biologie animale PCB.
Olivier		Antropologie.
Samuel	T	Math. ENS féminines.
Thiry	T	Mécan. céleste.
Abeles		Physique SPCN.
Amat	T	Thermodynamique.
Auboin	T	Géologie.
Mme Benoit-Gueutal	T	Physique nucléaire et radioactivité.
Bougis		Biologie marine (Villefranche-sur-Mer).
Bruhat	T	Math. MPC.
Deheuvels	T	Math. propé.
Furon	T	Géologie SPCN.
Mme Gans	T	Génétique.
Geneves		Biologie végétale PCB.
Guilbert		Physique (CUS Orléans).
Hupe	T	Pétrographie.
Hollande	T	Biolo. géné.
Lions	T	Analyse numérique.
Maitte	T	Chimie organique.
Nicolas		Géologie appliquée.
Panigel		Biologie générale.
Ravier		Pétrographie.
Roseau	T	Méca. théorique des fluides.
Roubine		Électronique.
Silber	T	Chimie PCB.
Uebersfeld	T	Électronique.
Yvon	T	Théories physiques.
Hervé	T	Mathématiques.
Mme Pecker Wimel	T	Astrophysique.
Balkansky		Physique MPC.
Le Corre	T	Électricité.
Nataf	T	Physique nucléaire et radioactivité.
Echalier		Biologie animale PCB.
Barraud		Physiolo. cellulaire.
Dars		Géologie structurale et appli.
Camefort	T	Botanique (agrégation).
Vichniewsky	T	Mécanique industrielle.
Blaquière		Électronique.
Arnous	T	Physique théorique.
Tatibouet		Chimie (CSU Orléans).
Malliavin	T	Math. propé.
Gaudemar		Chimie propédeut que.
Brousse	T	Mécanique théorique.
Rosch	T	Astronomie.
Guy	T	Physique expérimentale.
Lazard		Math. MPC.
Morel Pierre		Physique MPC.
Arsac		Programmation.
Lefebvre		Chimie MPC.
Chapeville		Biochimie.
Benoit		Physique CPEM.
Rio		Chimie CPEM.
Jauzein		Géologie ENS.
Prevost G.		Biologie CPEM.
Favard P.		Biologie CPEM
Mlle Ficini		Chimie CPEM.
Lequeux		Astronomie.
Cohen Tannoudji		Physique atomique.
Tavernier		Physique CPEM.
Durand M.		Biologie animale SPCN.
Pascaud		Physiologie.
Mme Petit		BA CPEN.
Cagnac		Physique agrégation.
Falk-Vairant		Physique nucléaire.
Rigaudy		Chimie SPCN.
Sigwalt		Chimie SPCN.
Fournet		Électricité générale.
Collongues		Chimie CPEN.
Dubert		Biochimie.
Morel F.		Physiologie comparée.
Talbot		Génétique chimique.
Mme Nougarede		Botanique.
François		Zoologie.
Ivanoff		Océanographie physique.
Cadiot		Chimie organique.
Baruch		Physique propédeutique.
Nozières		Physique générale.
Bok		Physique propédeutique.
Slonimski		Génétique.
Krasner	T	Mathématiques.
Benzecri	T	Statistiques.
Vinh Mau		Physique MGP.
Duquesnes		Physique CPEM.
Schutzenberger		Programmation.
Tremillon		Chimie MPC.
Fayard		Chimie MPC.
Buvet		Chimie CPEM.
Authier		Physique MPC.
Picinbono	T	Physique CPEM.
Bonnefille		Électrotechnique.
Mme Puiseux Dao		Biologie végétale.

Le secrétaire général..... R. Poullain.

à MONSIEUR MARC JULIA

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider le jury de cette thèse.

à MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

à MONSIEUR MARCEL FETIZON

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

qui ont accepté de juger ce travail.

à Monsieur Maurice-Marie JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles
du Centre National de la Recherche Scientifique,

qui m'a fait l'honneur de m'accueillir
dans son laboratoire.

à Monsieur Robert GOUTAREL

Directeur Scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique,

Sous-Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du Centre National de la Recherche Scientifique,

qui n'a cessé de me guider dans ces recherches en me faisant profiter de son expérience en chimie.

à Monsieur Xavier LUSINCHI

Maître de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique,

qui m'a beaucoup aidé par ses conseils, ainsi que par son amitié, à réaliser ce travail.

Als meus pares

a la meva dona

i als ulls de tres anys del meu fill

amb molta estimació.

La chimie des alcaloïdes a constitué, pendant plus d'un siècle, une branche très attrayante de l'étude des substances naturelles d'origine végétale.
Depuis plus de trente ans, le professeur M-M.JANOT et le docteur R.GOUTAREL se sont spécialisés, au laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris, dans l'étude des alcaloïdes de diverses familles végétales, et plus particulièrement, des Apocynacées.

A côté de cette importante famille botanique, M-M.JANOT et R.GOUTAREL ont entrepris des recherches sur de nombreuses plantes africaines à alcaloïdes et c'est ainsi qu'ils m'ont proposé comme sujet de thèse l'étude chimique du Phyllantus discoïdes Muell.Arg. appartenant à la famille des Euphorbiacées.
En 1957, M-M. JANOT et R.GOUTAREL avaient extrait des écorces de racines du Phyllantus discoïdes d'origine congolaise un principe basique, dénommé phyllochrysine, qui possédait une activité pharmacodynamique proche de celle de la strychnine.

L'objet de cette thèse est la détermination de la structure de la phyllochrysine et des alcaloïdes mineurs contenus dans les écorces de racine du Phyllantus discoïdes Muell.Arg.

Avant d'aborder cet exposé je tiens à remercier :

Mr J.RENARD, Directeur des laboratoires Omnium Chimique, à Bruxelles, ainsi que Mr J.MAINIL, Directeur Scientifique, qui m'ont procuré les écorces de racine de Phyllantus discoïdes,

Mr le docteur L.LABLER, de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Prague, qui, au cours d'un séjour dans notre laboratoire de l'I.C.S.N., m'a prodigué de si précieux conseils,

Mr le docteur S.MUNAVALLI qui m'a aidé au cours de l'établissement de la structure de la phyllantine,

Mr J-P.ALAZARD pour son assistance technique,

Mme C.PASCARD-BILLY, du laboratoire de cristallochimie du C.N.R.S. à la Sorbonne, de m'avoir aidé au cours de ce travail par l'analyse cristallographique de l'iodométhylate de phyllochrysine à l'aide des rayons X,

Mr le docteur A.MELERA, de la société Varian à Zürich, de m'avoir initié à la méthode de double résonance en RMN,

MM. H-E.AUDIER, P.LONGEVIALLE, W.VETTER et B.DASS pour des discussions relatives à l'interprétation des spectres de masse de la sécurinine et de ses dérivés,

Mr le professeur M.SHAMMA, Pennsylvania State University, et R.J. SHINE pour la détermination des constantes de vitesse d'iodométhylation de différents alcaloïdes étudiés au cours de ce travail,

Mr le professeur C.DJERASSI, Université de Stanford, pour la détermination des courbes de dichroïsme circulaire de la sécurinine à température variable,

Mr le professeur W.KLYNE, Université de Londres, pour la détermination de la courbe de dispersion rotatoire de la tetrahydrosécurinine,

Mr le professeur P. de MAYO pour des discussions relatives au chapitre III,

Mr P.POIRIER et Mr R.VIENNET, de la société Roussel UCLAF, pour la détermination des courbes de dichroïsme circulaire à l'aide d'un appareil permettant les mesures jusqu'à 1850 Å,

Mr J.VIRLOGET, Directeur technique de la Société Française d'Instruments de Contrôle et d'Analyses (Le Mesnil Saint-Denis, les Yvelines) d'avoir mis à ma disposition un appareil de dispersion rotatoire,

le Centre National de la Recherche Scientifique qui a permis matériellement la réalisation de ce travail et Mr le professeur J. LE MEN qui a accepté d'être mon parrain,

Mme L.ALAIS pour l'aide indispensable apportée à l'exécution des spectres de résonance magnétique nucléaire,

Mr U.SCHEIDEGGER, de la société Varian à Zürich, pour la réalisation des expériences de découplage à l'aide de l'appareil Varian HA-100,

Mr B.DASS, P.VARENNE, C.BERENGER et J.P.COSSON du service de spectrométrie de masse de l'I.C.S.N.,

Mlle F.HAVARD et MM. A.CHABAUD et G.CHABAUD du service de spectrométrie IR et UV de l'I.C.S.N.,

Mlle MULLER, Mr COUSIN et le service de microanalyse de l'I.C.S.N.

Je tiens également à remercier, pour des discussions relatives à ce travail et leur aide indispensable, les personnes suivantes :

Mme C.CONREUR, Mme D.HERLEM-GAULIER, Mme F.KHUONG-HUU, Mme M-J. MAGDELEINE, Mlle M-Y.LEMAITRE et MM. R.BEUGELMANS, DAT-XHUONG, A.GAUDEMER, M.GERO, R.TOUBIANA,

et tous mes camarades des laboratoires de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles qui à des titres divers m'ont aidé et conseillé.

INTRODUCTION

De 1962 à 1965, l'étude chimique des constituants de différentes espèces végétales de la famille des Euphorbiacées (Securinega suffruticosa, Securinega virosa et Phyllantus discoïdes) a conduit à la découverte d'un type nouveau d'alcaloïdes dont le chef de file est la sécurinine.

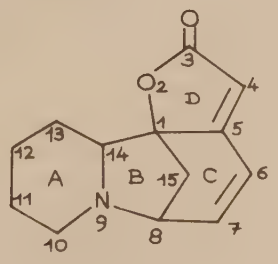
La sécurinine avait été isolée en 1956 des feuilles du Securinega suffruticosa par MURAVJEVA et BANKOVSKII en U.R.S.S. (1); à l'époque, seule la formule brute $C_{13}H_{15}NO_2$ et quelques éléments structuraux avaient été avancés : présence d'une γ-lactone, de deux doubles liaisons conjuguées, absence de tout groupement méthyle et d'hydrogène mobile du type NH ou OH.

En 1957, JANOT et coll.(2) avaient décrit un nouvel alcaloïde retiré des écorces de racine du Phyllantus discoïdes Muell.Arg. (Congo ex-belge) qu'ils avaient nommé phyllochrysine; un examen plus approfondi a montré qu'il s'agissait d'un syncristallisat de deux bases isomères dont l'une était identique à la sécurinine; le nom de phyllochrysine a été conservé pour la seconde.

A. STRUCTURE PLANE DE LA SECURININE

L'étude de la structure de la sécurinine a été abordée, à partir de 1962, simultanément par trois groupes de chercheurs japonais :

1) En juin 1962, SAITO et coll(3) ont proposé pour la sécurinine, $C_{13}H_{15}NO_2$, F 142-143°, $[\alpha]_D$ - 1042° (EtOH), la formule plane 1 (×).

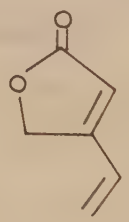


1

(×) La numérotation des atomes de la sécurinine est établie par application des règles de la nomenclature en chimie organique à la structure tetracyclique de cet alcaloïde ainsi nommé :

oxa-2 oxo-3 aza-9 tetracyclo$\left[6.6.1.0^{1,5}.0^{9,14}\right]$pentadécadiène-4,6

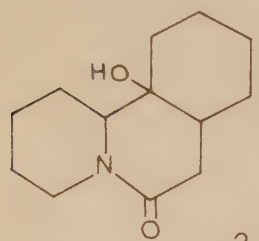
Le spectre UV (λ_{max} = 256 mμ, log ε = 4,27, éthanol) et le spectre IR (ν_{max} 1840, 1760 cm-1, lactone et 1640 cm-1, double liaison) indiquent la présence de l'enchaînement buténolide conjugué avec une double liaison :



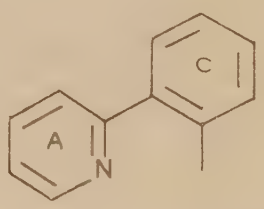
Le spectre de RMN de la sécurinine en solution dans $CDCl_3$ rend compte aussi de la présence dans la molécule de sécurinine de cet enchaînement ; les trois protons éthyléniques correspondants apparaissent de façon évidente sur le spectre :

- un singulet à 5,56 ppm correspondant au proton 4,
- entre 6,3 et 6,8 deux protons sous forme de la partie AB d'un système ABX correspondant aux protons éthyléniques 6 et 7 couplés avec un proton allylique en position 8.

Une preuve décisive pour l'établissement de la structure 1 est apportée par l'obtention au cours de l'hydrogénation catalytique de la sécurinine d'un produit "hexahydrogéné", $C_{13}H_{21}NO_2$, F 184°, $[\alpha]_D$+3°(EtOH) présentant sur le spectre IR une bande à 3380 cm-1, caractéristique d'une fonction alcool tertiaire et une bande à 1630 cm-1, correspondant à une fonction amide tertiaire; SAITO et coll. ont attribué à ce dérivé la structure plane 2.

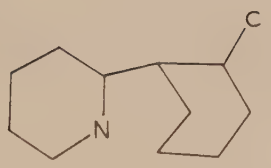


2



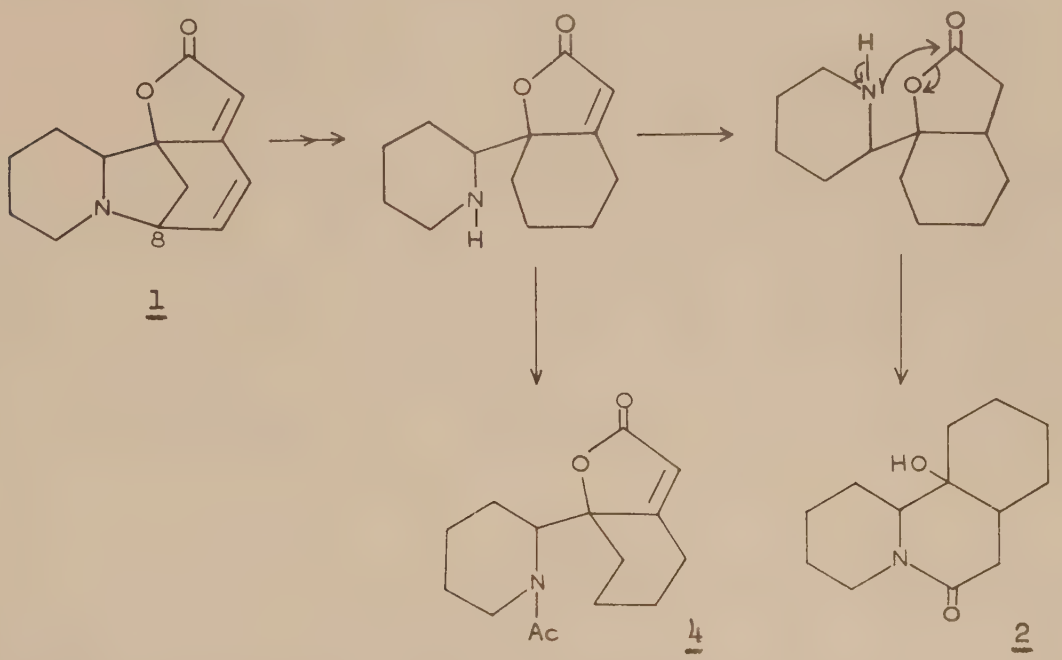
3

La deshydrogénation catalytique du dérivé 2 conduit à l'o-tolyl-2 pyridine (formule 3), identifiée par comparaison avec un échantillon synthétique ; l'obtention de ce dérivé aromatique permet d'écrire la structure partielle A, comportant 12 des 13 atomes de la molécule de sécurinine.



A

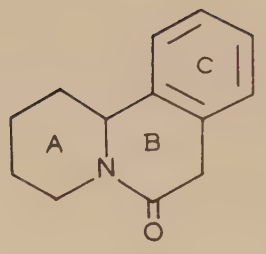
La formation du dérivé "hexahydrogéné" 2 peut être expliquée par la possibilité d'une hydrogénolyse de type allylique de la liaison C_8-N conduisant à l'apparition d'une amine secondaire; celle-ci est susceptible d'attaquer la fonction lactone pour donner une fonction amide et une fonction alcool; la participation d'une amine secondaire au mécanisme de formation du dérivé 2 est établie par l'obtention du produit N-acétylé 4 après acétylation du produit brut d'hydrogénation.



1 4 2

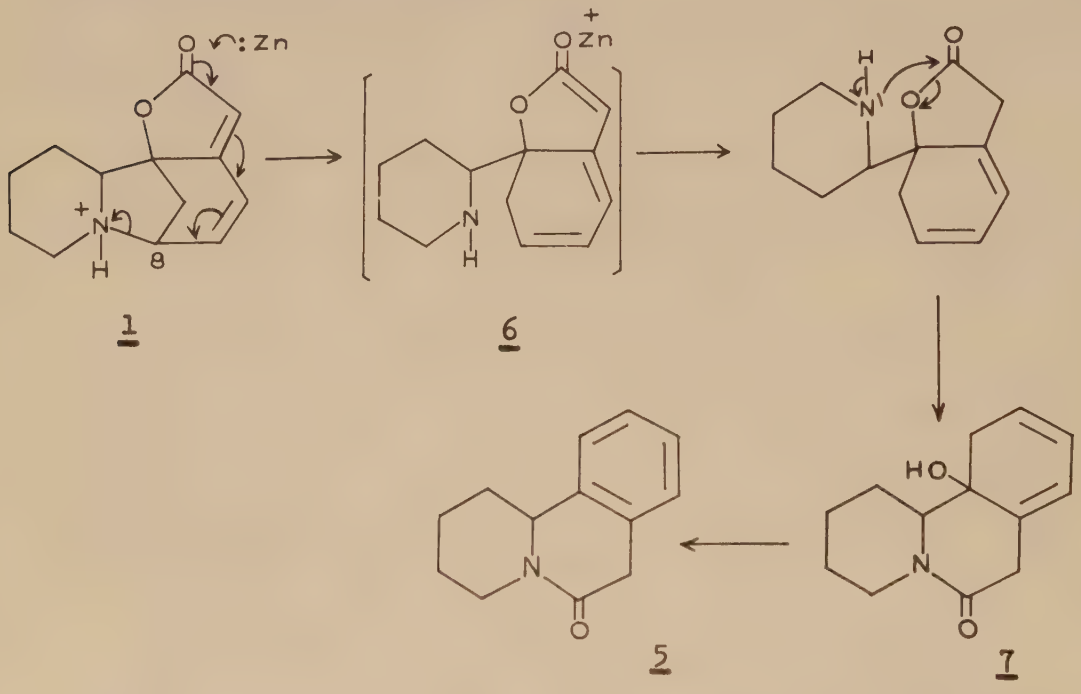
2) En juillet 1962, I.SADOTA et coll.(4) ont proposé la même structure plane 1 pour la sécurinine, isolée du Securinega suffruticosa; leur étude chimique, quoique différente de celle des auteurs précédents, met aussi en évidence la fragilité de la liaison C_8-N dans les conditions d'hydrogénolyse.

Le traitement de la sécurinine en solution dans l'éthanol par le zinc et l'acide sulfurique conduit, avec un très bon rendement, à un dérivé inattendu, $C_{13}H_{15}NO$, correspondant très probablement à la structure 5.



5

SADOTA et coll. expliquent la formation de ce dérivé par la possibilité d'une hydrogénolyse de la liaison C_8-N de la sécurinine causée par un transfert électronique de l'atome de zinc sur l'atome d'azote positif par l'intermédiaire du système buténolide conjugué :



L'amine secondaire 6 formée intermédiairement est susceptible, d'attaquer la lactone pour conduire au lactame-carbinol 7; la deshydratation de cet alcool tertiaire en milieu acide sulfurique conduit finalement au dérivé 5.

SADOTA et coll. n'ont cependant pas pu établir de façon certaine la structure du dérivé 5 : la structure cyclique du type benzo(a)quinolizine n'a pas été démontrée; seul l'enchaînement benzénique ortho disubstitué a été établi de façon certaine par l'obtention d'acide phtalique après oxydation du dérivé 5 par le permenganate de potassium.

3) En juin 1962, T.NAKANO et coll.(5) avaient isolé des feuilles du Securinega virosa un nouvel alcaloïde, nommé virosécurinine, $C_{13}H_{15}NO_2$, F 139-140°, $[\alpha]_D$ + 1148°($CHCl_3$), qui doit être considéré comme l'antipode optique de la sécurinine. La dégradation de cet alcaloïde par le zinc et l'acide sulfurique conduit, comme dans le cas de la sécurinine, à une amide $C_{13}H_{15}NO$, dont la structure 5 a été précisée comme suit :

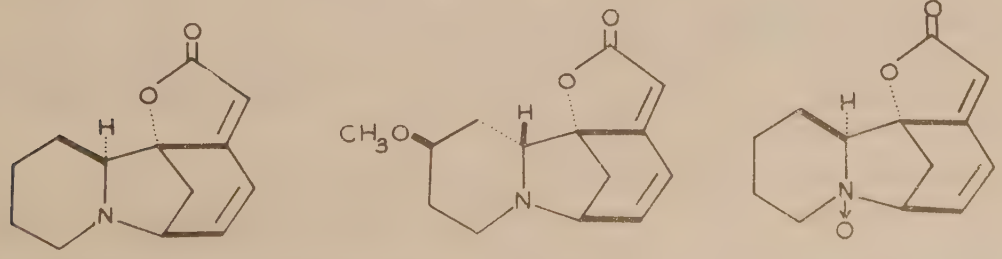
- la réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium du dérivé 5 fournit la benzo(a)quinolizidine 8, optiquement active, identifiée par comparaison avec un échantillon racémique obtenu par synthèse.

5 8

Les résultats des trois travaux mentionnés ont permis d'attribuer à la sécurinine la formule plane 1. Les preuves utilisées pour la détermination de cette structure sont basées essentiellement sur l'obtention des dérivés 2 et 5 possédant le squelette benzo(a)quinolizine; ces dérivés, ayant le même nombre de carbones que le produit initial (sécurinine ou virosécurinine), découlent de l'hydrogénolyse de la liaison C_8-N qui apparaît comme le trait le plus caractéristique de la chimie des alcaloïdes de la série "sécurininine".

. . .

L'extraction des écorces de racine du Phyllantus discoïdes Muell.Arg. nous a permis d'isoler quatre alcaloïdes : la sécurinine 1a, la phyllochrysine 1c, la phyllantine 9 et la phyllantidine 10, les deux premiers étant les constituants majeurs de la plante.



1c 9 10

En 1962, nous avions entrepris l'étude de la structure de la sécurinine dont nous avions pu isoler une quantité notable. Cette étude préliminaire, comprenant l'examen des spectres UV, IR, de masse et de RMN, avait coïncidé avec la parution des résultats des travaux des trois groupes de chercheurs japonais, établissant la structure 1 pour la sécurinine.
L'interprétation détaillée du spectre de RMN de la sécurinine à l'aide de la méthode de double résonance nous avait permis alors d'apporter une preuve supplémentaire à l'exactitude de la structure proposée; en effet, le spectre de RMN de la sécurinine fait apparaître de façon nette les signaux de neuf protons parmi les quinze de la molécule : protons éthyléniques 4,6 et 7, protons en α de l'azote 8,10α, 10β et 14 et les deux protons 15α et 15β; les relations de couplage entre ces divers protons ont pu être précisées par l'emploi de la double résonance qui permet d'établir avec certitude l'enchaînement des cycles C et D.

L'étude du spectre de RMN de la sécurinine apparaît intéressante à deux points de vue :

- la résonance magnétique nucléaire constitue une méthode bien appropriée à l'étude des structures du type "sécurinine".

- d'autre part, la rigidité de la molécule étudiée, comprenant dans son squelette un système bicyclique du type [3.2.1], permet d'établir certaines relations entre les paramètres observés sur le spectre et les caractéristiques structurales.

Nous exposerons ces deux aspects de l'étude de la sécurinine par RMN dans le chapitre II.

Après cette étude, notre intérêt a porté sur la détermination des structures des trois autres alcaloïdes isolés à partir du Phyllantus discoïdes, la phyllochrysine, la phyllantine et la phyllantidine.

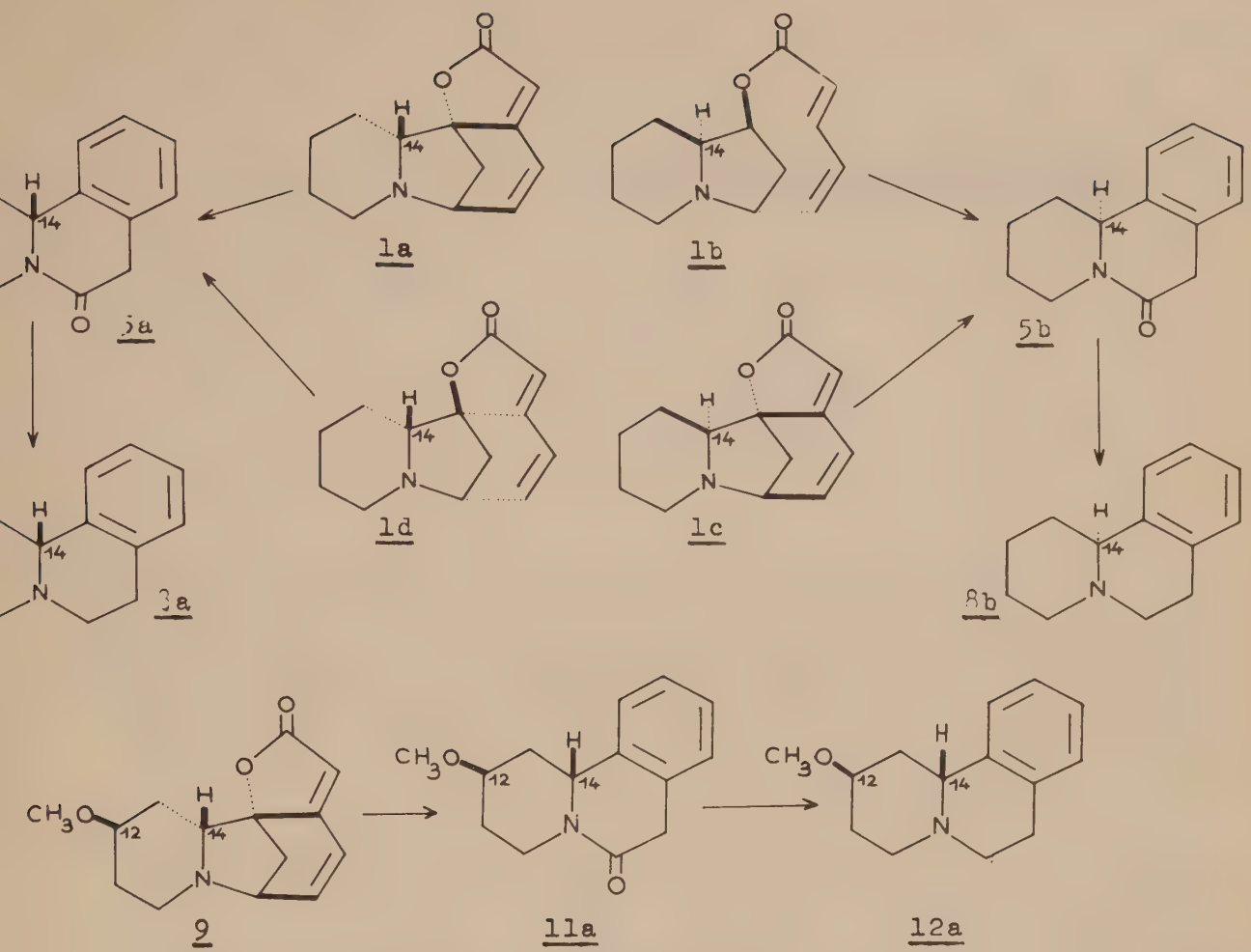
Rapidement, l'examen des spectres UV, IR, de masse et de RMN nous a permis de ranger ces trois alcaloïdes dans la série "sécurinine".

La dégradation par le zinc et l'acide sulfurique, utilisée au cours de l'établissement de la structure de la sécurinine, nous a paru la réaction la mieux appropriée à l'étude d'autres alcaloïdes de structure apparentée; dans ces conditions, la phyllochrysine 1c conduit à la même lactame 5b que la virosécurinine, énantiomère de la lactame 5a obtenue à partir de la sécurinine; la réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium de ces deux lactames conduit aux deux formes énantiomères 8a et 8b de la benzo(a)quinolizidine.

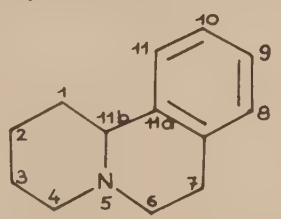
Les mêmes réactions faites à partir de la phyllantine 9a aboutissent à un produit identifié à la méthoxy-12benzo(a)quinolizidine (formule 12a)(X), par comparaison avec un échantillon racémique de synthèse et détermination de sa configuration absolue.

L'obtention des benzoquinolizidines 5b et 12a prouve la présence, dans les molécules de phyllochrysine et de phyllantine du squelette caractéristique de la sécurinine.

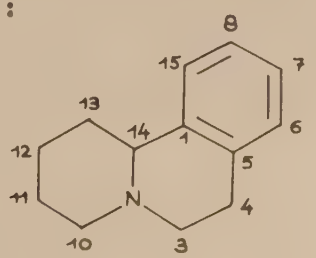
(X) voir page suivante.



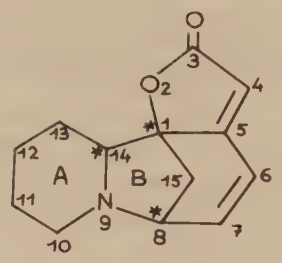
(×) Les molécules de structure plane 2, 5, 8, 11 et 12, possédant le squelette benzo(a)quinolizidine devraient être désignées suivant les règles de la nomenclature chimique utilisées dans le cas de ce système tricyclique :



L'observation scrupuleuse des prescriptions de la nomenclature nous oblige à désigner de façon différente les atomes de la molécule de sécurinine et de benzo(a)quinolizidine qui provient de la dégradation de cet alcaloïde; pour la comodité de l'exposé nous employerons une numérotation commune pour les deux molécules correspondant à celle de la molécule initiale de sécurinine :



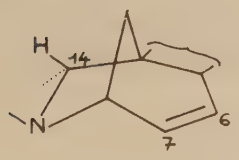
B. CONFIGURATION DE LA SECURININE



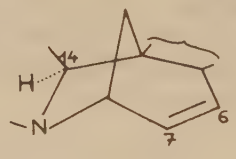
1

L'examen de la formule plane 1 indique la présence de trois carbones asymétriques, les carbones 1,8 et 14; ceux-ci constituent seulement deux éléments d'asymétrie indépendants; l'un d'eux est formé par les carbones 1 et 8, têtes de pont du système bicyclique [3.2.1] comprenant les carbones 1,5,6, 7,8,14,15 et l'atome d'azote; l'autre élément d'asymétrie correspond au carbone 14.

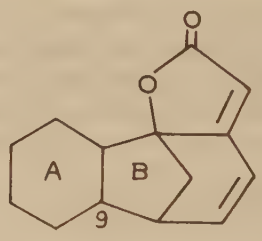
La présence de ces deux éléments dans la molécule permet la possibilité de deux sortes d'isomères, ceux pour lesquels l'hydrogène 14 occupe la position exo par rapport au pont méthylénique du système bicyclique [3.2.1] et ceux pour lesquels il occupe la position endo.



exo

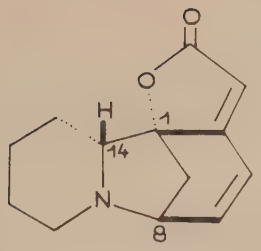


endo

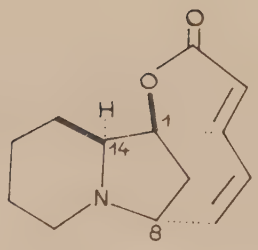


13

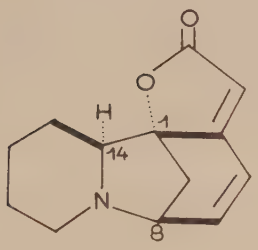
La formule 13, dans laquelle l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone, présente par rapport à la formule 1 un carbone asymétrique supplémentaire et une nouvelle possibilité d'isomérie correspondant à la fusion cis et trans des cycles A et B; à la formule 13 correspondent huit isomères possibles. Dans le cas de la structure azotée 1, la possibilité d'inversion de l'atome d'azote trigonal permet à la molécule d'adopter la conformation la plus stable correspondant à la fusion cis ou trans des cycles A et B; l'atome d'azote ne doit donc pas être considéré comme un élément d'asymétrie supplémentaire et à la formule 1 correspondent les quatre isomères 1a, 1b, 1c et 1d.



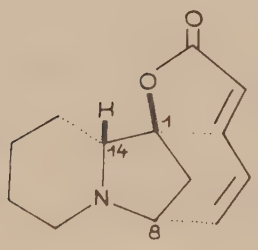
1a



1b



1c



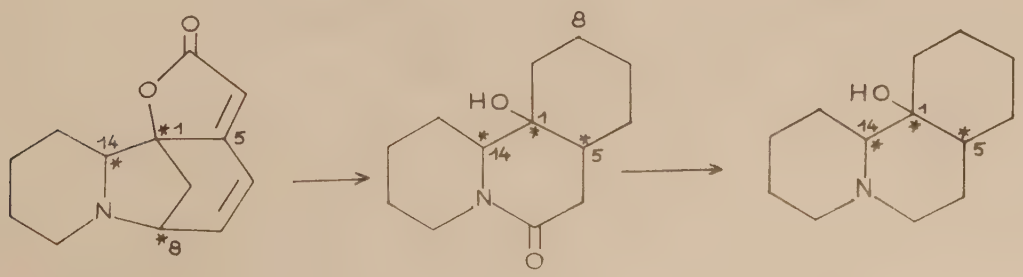
1d

Ces quatre isomères ont été identifiés aux quatre substances naturelles : la sécurinine 1a, et son inverse optique, la virosécurinine 1b, la phyllochrysine (ou allosécurinine) 1c et son inverse optique, la viroallosécurinine 1d(6).

La détermination de la configuration de la sécurinine a été abordée par différentes méthodes qui doivent être classées en deux catégories : celles établissant la configuration relative des deux éléments d'asymétrie (configuration des carbones 1 et 14, par exemple) et celles conduisant à la configuration absolue de l'un de ces éléments.

1) Configuration relative des carbones asymétriques 1 et 14.
S.SAITO et coll.(7).

Les lactame-carbinols de formule plane 2 présentent trois carbones asymétriques dont deux, les carbones 1 et 14, conservent la configuration initiale des carbones correspondants de la molécule de sécurinine; il en est de même pour les amino-alcools de formule 14, obtenus par réduction de la fonction amide en fonction amine tertiaire par l'hydrure de lithium et d'aluminium.



1 2 14

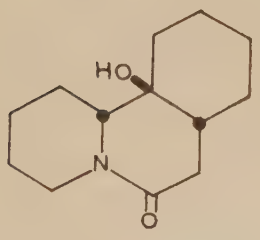
L'étude de la configuration des carbones 1 et 14 de la sécurinine peut être abordée par celle des amino-alcools 14 dérivant de cet alcaloïde.

Théoriquement, il peut exister huit isomères de formule plane 14 (trois carbones asymétriques), formant quatre groupes distincts de racémiques. Comme dans le cas de la sécurinine, l'azote n'introduit pas de nouvelle possibilité d'isomérie puisque les fusions cis ou trans des cycles A et B correspondent à deux conformations de la même molécule : l'inversion de la configuration de l'azote permet à la molécule d'adopter la conformation la plus stable.

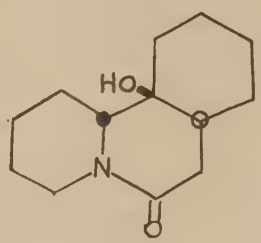
Les différentes formes possibles sont représentées sur le tableau I et elles ont été classées en formes stables et formes instables, par analogie avec l'étude de la stabilité relative des différentes configurations du perhydrophénanthrène (8) ; pour la commodité de l'exposé, nous nous bornons à la description des quatre isomères ayant même configuration absolue pour le carbone 1.

Les alcaloïdes énantiomères 1a et 1b, ayant l'hydrogène 14 en position endo, doivent conduire au groupe A d'amino-alcools, présentant la configuration syn; les deux autres alcaloïdes 1c et 1d, ayant l'hydrogène 14 en position exo, conduisent au groupe B d'amino-alcools caractérisés par la configuration anti.

Chaque groupe comprend deux amino-alcools épimères sur le carbone 5; l'apparition de ce carbone asymétrique au cours de l'hydrogénation laisse prévoir pour chaque alcaloïde, l'existence de deux dérivés "hexahydrogénés" épimères en 5. SAITO et coll. ont obtenu à partir de la sécurinine, en variant les conditions de l'hydrogénation (charbon palladié et nickel Raney l'un et l'autre des deux épimères possibles à partir de cette molécule (2a et 2b).



2a



2b

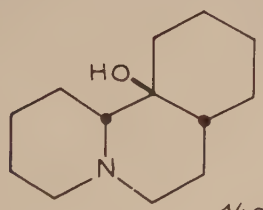
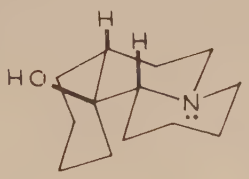
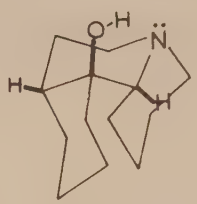
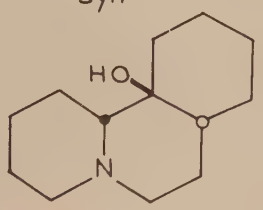
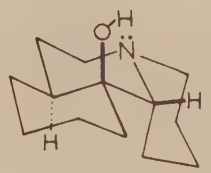
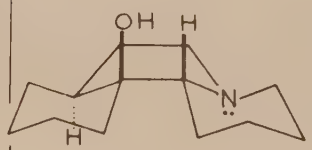
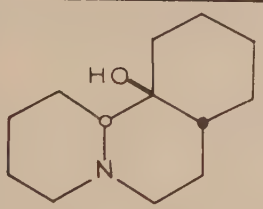
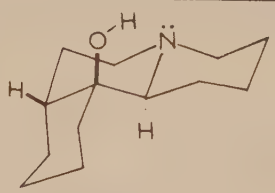
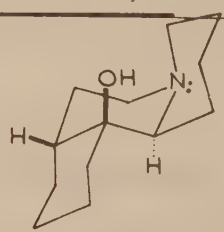
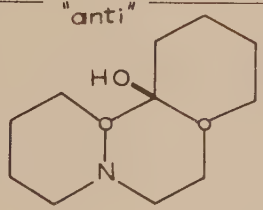
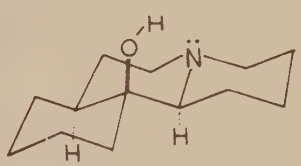
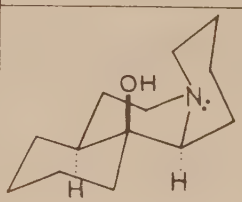
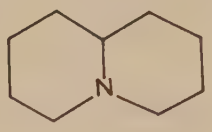
	Formes stables	T	OH	Formes instables	T	OH
 14a A "syn"	 trans-syn-cis	+	−	 cis-syn-cis	−	+
 14b	 cis-syn-trans	−	+	 trans-syn-trans	+	−
 14d B "anti"	 trans-anti-cis	+	+	 cis-anti-cis	−	−
 14c	 trans-anti-trans	+	+	 cis-anti-trans	−	−

TABLEAU I (d'après référence 7)

La stéréochimie des amino-alcools 14 a été étudiée par SAITO et coll. à l'aide des deux critères "infra-rouge" suivants :

a)- d'après BOHLMANN (9), la présence de plusieurs bandes d'absorption d'intensité assez forte dans la région 2700-2800 cm-1 est caractéristique de la fusion trans des deux cycles de la quinolizidine 15, analogues des cycles A et B des amino-alcools étudiés.



15

b)- les différents amino-alcools isomères peuvent être caractérisés par l'étude de la vibration de valence de la liaison O-H, celle-ci pouvant apparaître sous forme d'une bande OH libre ou OH lié par formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire avec le doublet de l'azote.

En considérant uniquement les conformations les plus stables, l'examen du tableau I conduit aux observations suivantes :

- la série d'amino-alcools B est caractérisée par la présence simultanée sur les spectres IR de bandes "trans quinolizidine" entre 2650 et 2800 cm-1 et d'une bande OH lié; dans le tableau I, cette éventualité est notée de façon abrégée : T(+) et OH(+)

- la série A est caractérisée par l'alternance des signes: T(+)OH(-) et T(-)OH(+)

L'étude IR des deux amino-alcools obtenus à partir de la sécurinine montre que ces deux dérivés appartiennent à la série A :

$C_{13}H_{23}NO$, 14a, F 163° IR : T(+) 2682,2760 ; OH(-) 3620

$C_{13}H_{23}NO$, 14b, F 60° IR : T(-) ; OH(+) 3505

Ce résultat permet d'attribuer à la sécurinine la configuration 1a (ou la configuration inverse 1b) dans laquelle l'hydrogène 14 occupe la position endo.

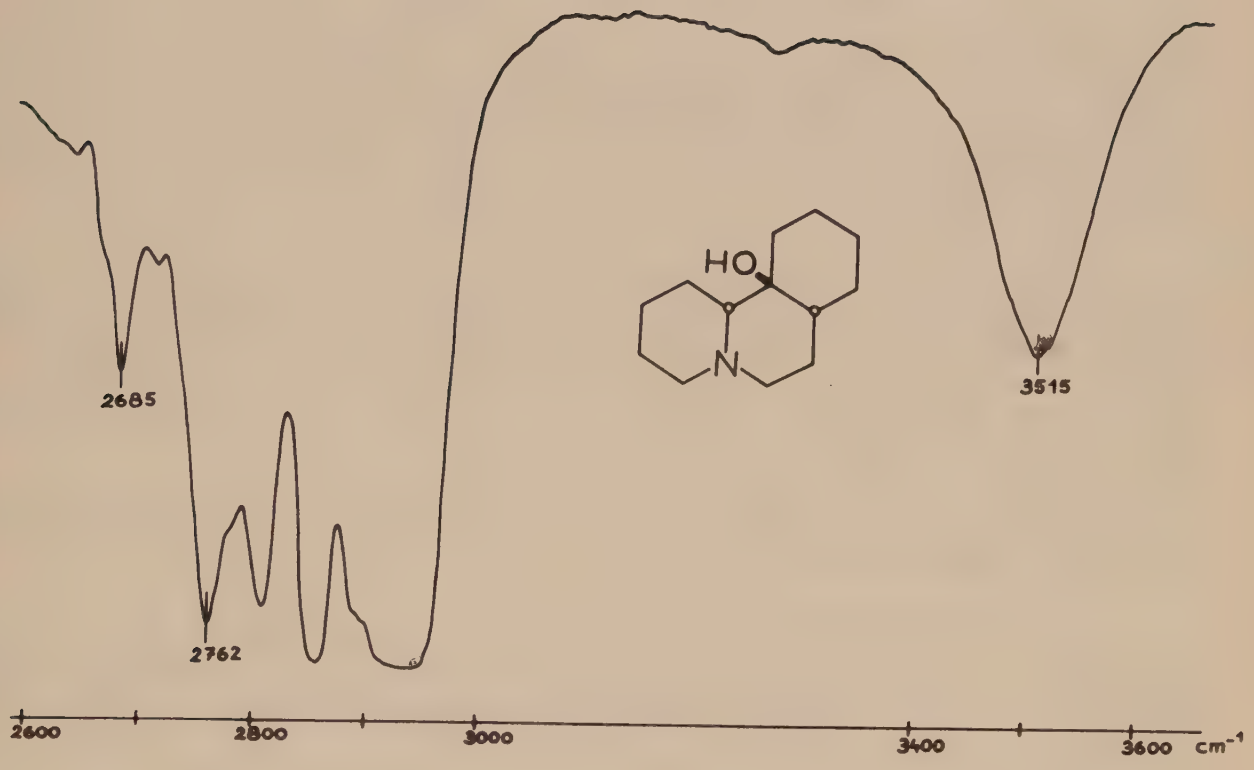


Figure 1 - Spectre IR de l'amino-alcool 14c obtenu à partir de la phyllochrysine.

(Solvant: CCl_4; concentration: 0,005 mole/litre; cellule: 2cm)

Bandes "trans quinolizidine" de Bohlmann : 2685 et 2762 cm^{-1}.
Bande OH lié à 3515 cm^{-1}.

L'hydrogénation catalytique (charbon palladié) de la phyllochrysine conduit à un dérivé "hexahydrogéné" $C_{13}H_{21}NO_2$ qui, après réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium, fournit l'amino-alcool 14c, $C_{13}H_{23}NO$, F 57° :

IR T(+) : 2685,2762 OH(+) : 3515

Les résultats observés sur le spectre IR (figure 1) permettent de ranger ce dérivé dans la série d'amino-alcools B et par conséquent d'attribuer à la phyllochrysine la configuration 1c (ou l'inverse 1d); cette attribution est en accord avec les résultats de l'analyse cristallographique de l'iodométhylate de cet alcaloïde à l'aide des rayons X par Mme PASCARD (10).

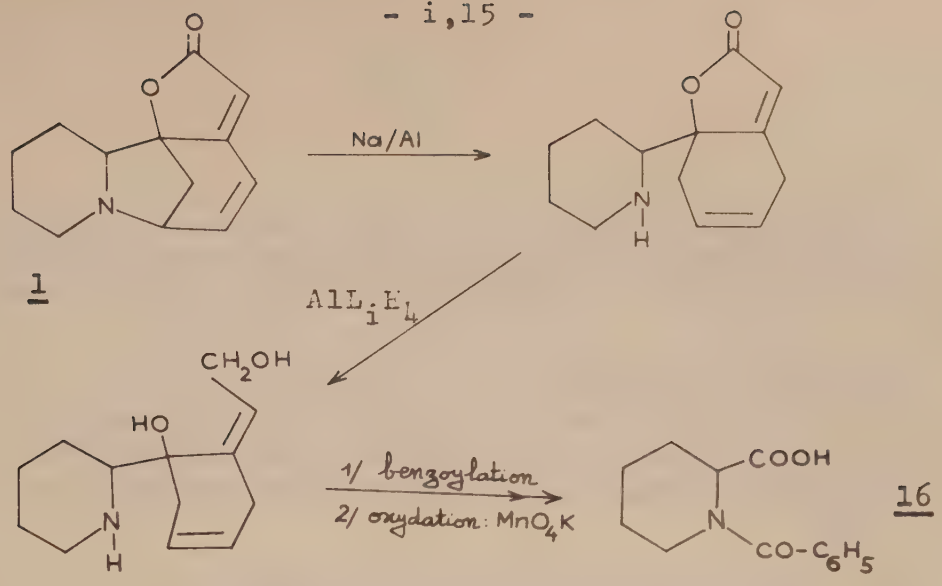
La structure de l'amino-alcool 14c ne peut pas être établie par le seul examen du spectre IR puisque les deux amino-alcools épimères de la série B possèdent la même caractéristique, T(+) et OH(+); la synthèse par SAITO et coll. de l'isomère 14c sous forme racémique, identique au dérivé de dégradation de la phyllochrysine, a permis de préciser cette structure.

Le quatrième isomère 14d n'a pas pu être obtenu par hydrogénation catalytique de la phyllochrysine en présence de nickel Raney, ni par voie synthétique (11).

L'étude IR des trois amino-alcools 14a, 14b et 14c, obtenus à partir de la sécurinine et de la phyllochrysine permet de vérifier l'exactitude de la classification proposée au tableau I qui apparaît comme un critère bien approprié à l'établissement de la configuration de molécules apparentées par leur structure à la sécurinine; nous avons pu utiliser cette méthode dans l'étude de la stéréochimie de la phyllantine 9 qui correspond à la méthoxy-12β sécurinine (chapitre V).

2) Configuration absolue du carbone 14.

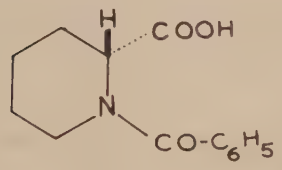
La configuration absolue du carbone 14 de la sécurinine ou de son inverse optique la virosécurinine a été établie par dégradation de ces deux alcaloïdes en acide N-benzoyl pipécolique 16; les différentes étapes de la dégradation sont décrites par le schéma suivant :



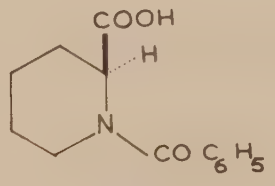
1

16

La dégradation de la sécurinine a conduit Z. HORII et coll.(12) à l'isolement de l'acide D(+) N-benzoyl pipécolique 16a. La même dégradation effectuée à partir de la virosécurinine par T. NAKANO et coll.(13) fournit l'acide L(-) N-benzoyl pipécolique 16b.



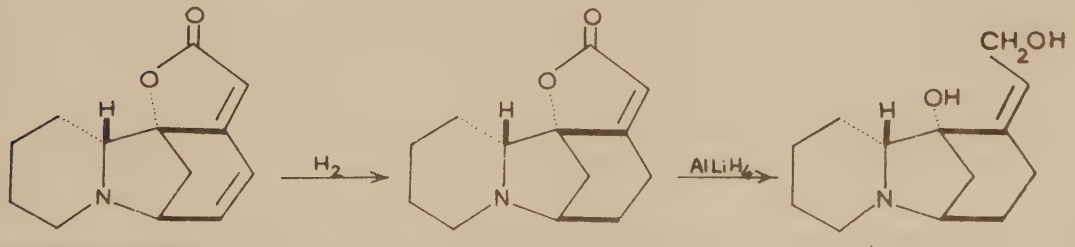
16a



16b

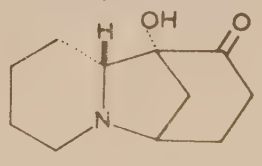
3) Configuration absolue du carbone 1.

SADOTA et coll.(4) ont obtenu, par dégradation de la sécurinine, l'α-cétol de formule 17 :



1a

35a



17

L'application de la règle des octants à la courbe de dispersion rotatoire du dérivé 17 dans la zone d'absorption du carbonyle (vers 300 mμ) permet d'attribuer la configuration absolue S au carbone 1 (×) (12).

La connaissance de la configuration relative des carbones 1 et 14 et de la configuration absolue de l'un de ces deux carbones conduit à établir la configuration absolue de la sécurinine, qui doit être formulée 1a; la virosécurinine possède la configuration inverse 1b.

4) L'analyse cristallographique à l'aide des rayons X du bromhydrate de sécurinine réalisée par S. IMADO et coll.(14) confirme ce résultat en établissant la configuration 1a pour cet alcaloïde.

° ° °

Avant d'aborder l'exposé de nos recherches, il nous a paru indispensable de décrire les travaux relatifs à l'établissement de la structure de la sécurinine par S. SAITO et coll. et I.SADOTA et coll., ainsi que celle de son antipode optique, la virosécurimine, par T. NAKANO et coll.. Après la parution de la structure de ces deux alcaloïdes, nos efforts ont porté sur l'étude de trois alcaloïdes de structure apparentée à celle de la sécurinine : la phyllochrysine, la phyllantidine et la phyllantine; nous avons adapté à ces problèmes particuliers certaines méthodes mises au point par les auteurs japonais.

(×) La nomenclature adoptée pour définir la configuration absolue des carbones asymétriques est conforme à la proposition faite par CAHN, INGOLD et PRELOG (Experentia, 1956, 12, 81).

Le plan adopté dans l'exposé de ce travail est le suivant :

I . Extraction des alcaloïdes du Phyllantus discoïdes.

II . Etude du spectre de résonance magnétique nucléaire de la sécurinine et structure de la phyllochrysine.

III. Etude des courbes de dichroïsme circulaire des alcaloïdes de la série "sécurinine".

IV . Etude de la fragmentation de la sécurinine et ses dérivés en spectrométrie de masse.

V . Structure de la phyllantine, alcaloïde mineur du Phyllantus discoïdes.

VI . Partie expérimentale

VII. Conclusion.

C H A P I T R E I

I. EXTRACTION DES ALCALOÏDES DU PHYLLANTUS DISCOIDES MUELL. ARG.

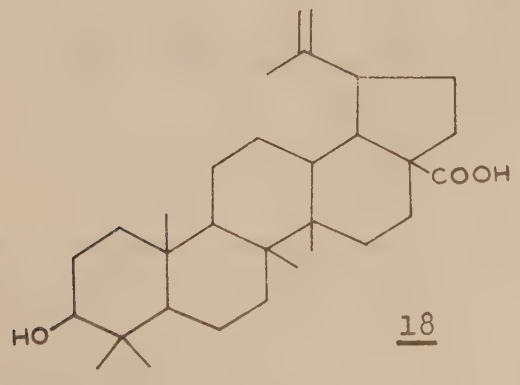
Le Phyllantus discoïdes, de la famille des Euphorbiacées, se présente sous forme d'un arbre, pouvant atteindre une trentaine de mètres de hauteur. Il est très répandu en Afrique tropicale où il pousse dans les régions humides de la savanne et particulièrement sur des terrains ayant servi à l'exploitation agricole (15).

La partie de la plante utilisée au cours de notre étude est l'écorce des racines de Phyllantus discoïdes.

Le principe de la méthode d'extraction qui a été employée consiste à obtenir d'abord un extrait brut des écorces de racine, préalablement alcalinisées par le carbonate de sodium, par épuisement à l'appareil de Soxhlet au moyen de l'éther. Les alcaloïdes sont ensuite séparés des autres produits extraits simultanément par passage en phase aqueuse dans une solution normale d'acide sulfurique; la phase organique contient les substances non basiques extraites de la plante par cette méthode; la phase aqueuse acide renferme les alcaloïdes qui sont extraits de nouveau, après alcalinisation, par de l'éther.

Le rendement en alcaloïdes totaux est de 0,4%.

Les produits non basiques (rendement 1,35%) renferment un produit principal qui a été identifié à l'acide bétulinique 18.



18

Par chromatographie analytique, sur couche mince de silice, des alcaloïdes totaux on obtient cinq taches d'inégale importance dont deux essentielles correspondant à la sécurinine et à la phyllochrysine. Ces deux alcaloïdes ont pu être séparés par chromatographie sur colonne d'alumine; la sécurinine moins polaire est éluée en début de chromatographie par le benzène et la phyllochrysine par des mélanges de benzène et d'éther. La séparation n'est pas complète puisque certaines fractions intermédiaires correspondent à des mélanges en proportions variables des deux composés.

L'élution par le méthanol en fin de chromatographie conduit à un mélange de plusieurs produits (composés hydroxylés de la sécurinine par spectrométrie de masse); ce mélange représente environ 20% du poids des alcaloïdes totaux.
La chromatographie sur colonne d'alumine a permis d'obtenir deux fractions essentielles, correspondant l'une à la sécurinine et l'autre à la phyllochrysine; cependant, la chromatographie sur couche mince indique la présence dans ces deux fractions de taches supplémentaires de faible importance : la sécurinine apparaît encadrée de deux produits dont le plus polaire constitue la seule impureté de la phyllochrysine.
La phyllochrysine et la sécurinine ont été purifiées par cristallisations successives; les eaux-mères ont servi ultérieurement à l'isolement des alcaloïdes mineurs.

Par chromatographie préparative sur couche de silice, il a été possible de séparer les deux alcaloïdes mineurs : la phyllantidine le moins polaire, et la phyllantine, de Rf intermédiaire entre la sécurinine et la phyllochrysine.

La phyllantidine a été identifiée au N-oxyde de la phyllochrysine; sa présence dans la plante ne peut pas être établie de façon certaine, car elle pourrait être un artefact produit par oxydation de la phyllochrysine au cours de l'extraction.

L'examen du contenu alcaloïdique des autres parties de la plante a montré que les écorces de tige renferment les mêmes alcaloïdes (rendement 0,6%) que les écorces de racine. Les feuilles renferment 0,3% d'alcaloïdes totaux dont la chromatographie sur couche mince montre qu'il s'agit d'un mélange de plusieurs produits différents de ceux isolés à partir des écorces de racine; cette étude n'a pas été poursuivie.

C H A P I T R E II

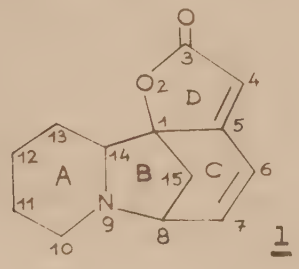
II. ETUDE DU SPECTRE DE RMN DE LA SECURININE
STRUCTURE DE LA PHYLLOCHRYSINE

A. ANALYSE DU SPECTRE DE RMN DE LA SECURININE

Le spectre de RMN de la sécurinine en solution dans le deutériochloroforme présente des signaux bien résolus entre 1,0 et 7,0 ppm (×) (fig. II.1) qui ont pu être interprétés à l'aide de la méthode de double résonance (16,17).

Bien que les spectres de la sécurinine (3,4) et de la virosécurinine (5) aient été étudiés par les auteurs japonais, ils n'ont servi que pour une faible part à l'établissement de la structure de ces alcaloïdes.

L'emploi de la méthode de double résonance nous a permis un dépouillement rigoureux et complet du spectre de RMN de la sécurinine, conduisant à une vérification de l'exactitude de la formule plane 1 proposée pour cet alcaloïde.



1

a) Protons éthyléniques 4, 6 et 7

La présence de trois protons éthyléniques se manifeste par :

1) un singulet à δ 5,54 pour le proton 4.
L'absence de couplage (largeur de raie à demi-hauteur, $\Delta\nu_{\frac{1}{2}}$ = 2Hz rend compte de la position "isolée" de ce proton qui est séparé par quatre liaisons du proton 6 le plus proche. Des exemples connus montrent que le couplage du type ^4J (××) entre deux

---

(×) Les déplacements chimiques sont exprimés, sauf indication contraire, en unités δ (ppm, parties par million), la raie du tetraméthylsilane étant prise comme référence interne.

(××) Le symbole ^nJ désigne la constante de couplage entre deux protons séparés par n liaisons (18).

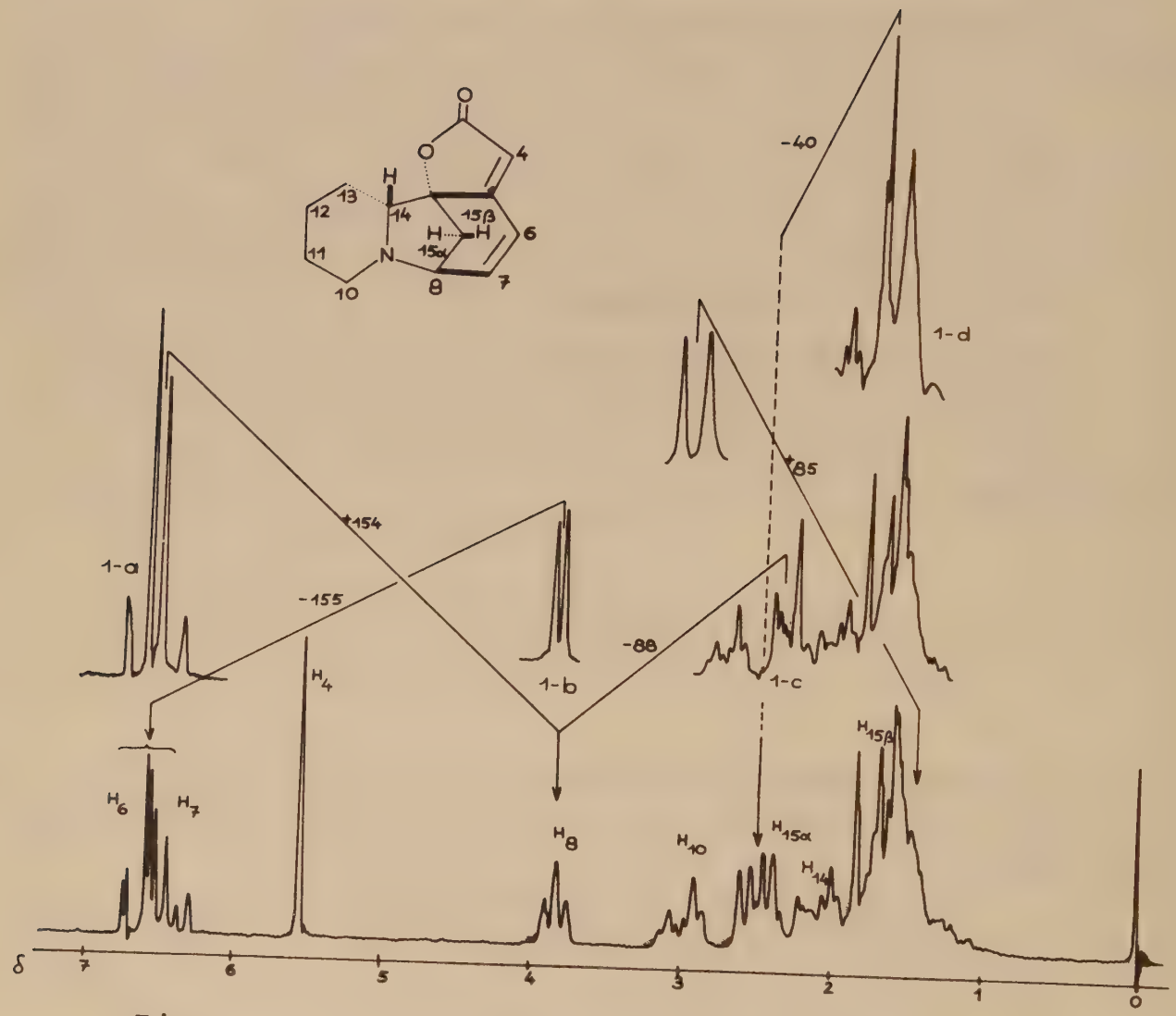
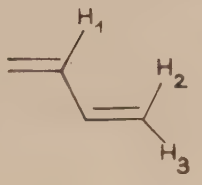


Figure II.1 - Spectre de RMN (60 MHz) de la sécurinine (solvant : $CDCl_3$) et figures de découplage (appareil Varian HR 60)

protons éthyléniques d'un système diénique conjugué est faible ou pratiquement nul :

- butadiène (19,20)

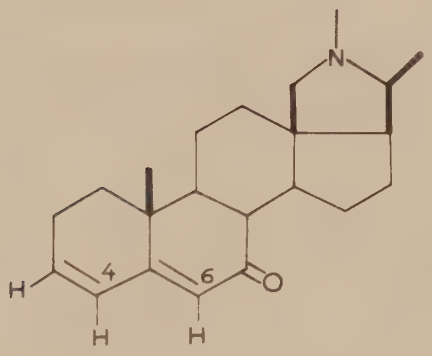


$J_{1,3} = -0,9$

$J_{1,2} = -0,8$

$J_{4,6} \simeq 0$

- funtudiénine (21)



2) Un signal à huit raies correspondant à deux protons entre 6,30 et 6,75 (fig. II.2) qui a pu être analysé comme la partie AB d'un système ABX (A : proton 7; B : proton 6; X : proton 8) (22); l'analyse de ce système conduit aux résultats suivants :

$$\nu_6 - \nu_7 = + 10,6 \pm 0,1 \text{ Hz}$$

$$J_{6,7} = + 9,35 \pm 0,05 \text{ Hz}$$

$$J_{7,8} = + 5,30 \pm 0,05 \text{ Hz}$$

$$J_{6,8} = + 0,75 \pm 0,05 \text{ Hz}$$

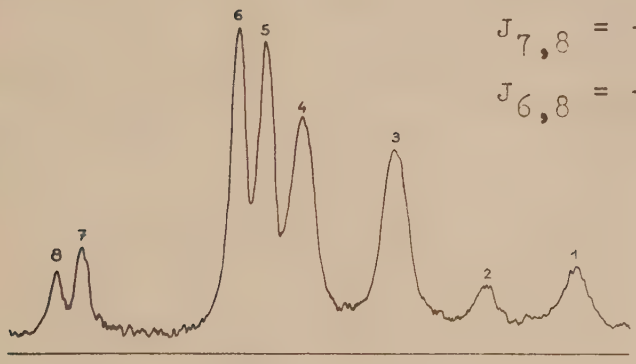


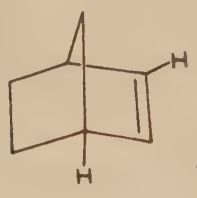
Figure II.2

Raie	Position en Hz		Intensité	
	Observée	calculée	observée	calculée
1	0,00	0,00	0,3	0,26
2	4,65	4,73	0,2	0,16
3	9,30	9,34	1,00	1,00 (*)
4	14,05	14,07		1,10
5	15,95	15,96	2,8-2,9	3,2 1,00
6	17,25	17,27		1,10
7	25,30	25,30	0,21	0,26
8	26,55	26,61	0,13	0,16

Tableau I

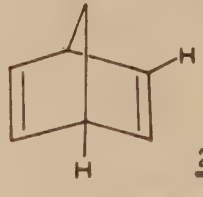
(*) L'intensité de la raie n°3 est prise comme unité.

Il était intéressant de préciser le signe de la constante allylique $J_{6,8}$ en comparaison avec celui des constantes vicinales $J_{6,7}$ et $J_{7,8}$. Des considérations théoriques avaient amené KARPLUS à prédire que les signes de ces deux types de constantes devaient être opposés, positif pour la constante vicinale ^3J et négatif pour la constante allylique $^4J(24)$. L'étude expérimentale du signe des constantes de couplage dans le cas de systèmes acycliques et cycliques a conduit à des résultats en accord avec cette suggestion (25); cependant, d'autres auteurs ont pu établir le signe positif pour la constante allylique dans le cas de systèmes rigides : norbonène 19 et dérivés (26, 27) et norbornadiène 20(27,28).



19

J = +0,55 HZ

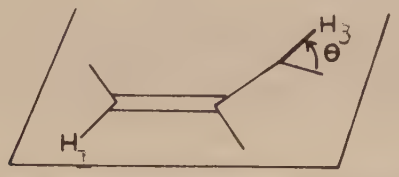


20

J = +0,95 Hz

Il paraît maintenant bien établi par l'expérience, que le couplage allylique peut présenter le signe positif ou le signe négatif suivant les positions respectives des deux protons couplés; LASZLO (26) a pu résumer les différentes observations expérimentales comme suit :

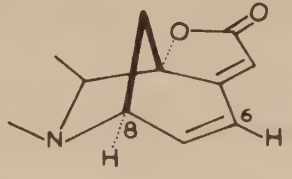
1) ^4J allylique est de <u>signe négatif</u> et sa valeur varie entre -1 et -4 lorsque le proton H_3 est au-dessus du plan de la double liaison (θ = 60-120°).



2) ^4J allylique est de <u>signe positif</u> et sa valeur est de +0,5 à +1,0 lorsque le proton H_3 est coplanaire avec la double liaison, dans l'arrangement transoïde des protons H_1 et H_3.

L'analyse du signal d'absorption des protons éthyléniques 6 et 7 permet d'attribuer sans ambiguité ($J_{6,7}/\nu_6-\nu_7$ = 0,88; voir référence 23) le même signe aux constantes $^4J_{6,8}$ et $J_{7,8}$. D'après les données expérimentales relatives aux couplages vicinaux ^3J, de signe positif en général, on doit attribuer le signe positif à la constante de couplage $J_{7,8}$ et par conséquent le même signe positif pour la constante allylique $J_{6,8}$.

La sécurinine qui comporte un squelette rigide du type bicyclo [3.2.1] octène présente pour le proton 8 une position presque coplanaire ($\theta \approx 20°$) avec la double liaison 6,7; le signe positif observé rend compte de cette configuration de la molécule.



Les autres signaux du spectre de la sécurinine, bien que parfaitement résolus, ne peuvent pas être interprétés sans ambiguité; l'emploi de la double résonance a servi à établir les relations qui existent entre chaque signal et à dégager une interprétation rigoureuse du spectre.

b) Proton allylique 8

Le signal du proton 8 doit être identifié au "triplet" à 3,83 ppm :

Figure II.1-a. L'irradiation du proton 8, $\Delta\nu$ = +154 Hz (×), transforme le signal d'absorption des protons 6 et 7 en un système AB, J_{AB} = 9,3 Hz, traduisant la suppression du couplage avec la partie X (proton 8).

Figure II.1-b. L'expérience de découplage inverse, obtenue par irradiation simultanée des protons 6 et 7 avec $\Delta\nu$ = -155 Hz transforme le signal du proton 8 en un doublet, J=4,5 Hz, qui témoigne de la présence d'au moins un proton sur le carbone 15 voisin.

c) Protons portés par le carbone 15

Les deux hydrogènes portés par le carbone 15 correspondent aux deux signaux : quadruplet centré à 2,50 ppm et doublet centré à 1,78 ppm.

Figure II.1-c. Par irradiation du signal à 3,83 ppm (proton 8), le quadruplet à 2,50 ppm est transformé en un doublet, J=9,5 Hz moitié d'un système AB.

L'autre partie, visible sur le spectre non découplé, correspond au doublet à 1,78 ppm, J=9,5 Hz; en effet :

Figure II.1-d. L'irradiation du quadruplet à 2,50 ppm, $\Delta\nu$ = -40Hz transforme le doublet à 1,78 ppm en un signal presqu'unique ; la persistance d'un très faible dédoublement semble indiquer l'existence d'un couplage de faible amplitude avec un autre proton (certainement le proton 8).

Ces résultats sont compatibles avec la position des deux hydrogènes portés par le carbone 15 de la structure 1 :

- la valeur du couplage géminé, ^2J = 9,5 Hz, est à rapprocher de la valeur observée pour le couplage entre les deux protons du pont méthano dans la molécule de norbornène et dérivés (voir référence 26 p. 61) 8,5 < J < 9,5; dans le cas de la sécurinine

---

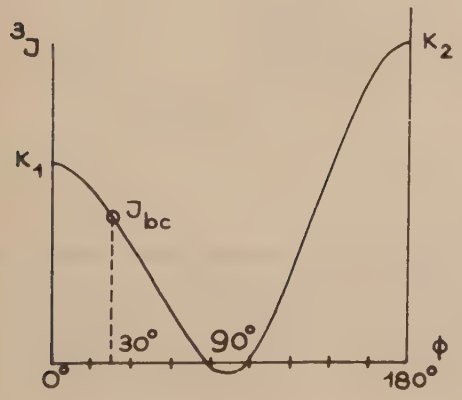
(×) Les figures de découplage ont été obtenues à l'aide d'un spectromètre Varian HR60 par variation linéaire du champ magnétique. La différence entre la fréquence d'irradiation et la fréquence d'observation est désignée par $\Delta\nu$ et maintenue constante au cours d'une même expérience; le signe positif indique que le proton irradié apparaît pour une valeur du champ magnétique supérieure à celle du proton découplé; le signe négatif traduit la situation inverse.

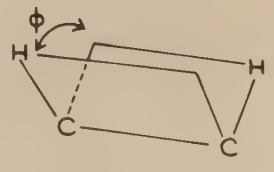
l'angle formé par les carbones 1, 15 et 8 du pont est de 99°, valeur proche de celle observée pour le norbornène 95° (×)(30).

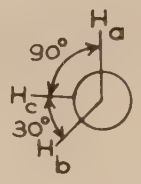
- l'absence pour les deux hydrogènes portés par le carbone 15 de tout autre couplage que celui avec le proton 8, indique qu'il n'y a pas d'atome d'hydrogène sur le carbone 1 voisin du carbone 15 (××); la structure 1 qui présente un carbone tetra-substitué est en accord avec cette observation.

(×)-On suppose, généralement, que le couplage géminé ^2J dépend de façon étroite de l'angle θ, H-C-H, et une relation entre ces deux grandeurs $^2J = f(\theta)$ a été proposée par GUTOWSKY, KARPLUS et GRANT (29) : du point de vue expérimental, il est difficile d'obtenir la valeur de l'angle θ, cette mesure nécessitant une analyse de la structure par diffraction neutronique; la valeur de l'angle formé par des liaisons C-C est établie de façon plus courante par l'analyse à l'aide des rayons X. Nous mentionnons ici la valeur de l'angle C_1-C_{15}-C_8 obtenue par analyse cristallographique du bromhydrate de sécurinine(14); cette valeur sert à établir un point de comparaison entre le système bicyclique [2.2.1] du norbornène et le système bicyclique [3.2.1] de la sécurinine.

(××)- La possibilité de deux couplages nuls entre un proton éventuellement porté par le carbone 1 et les deux protons en 15 ne peut pas être rejetée d'une façon catégorique; elle semble exclue par l'expérience, ce qui est conforme à la relation de KARPLUS (31) faisant dépendre la valeur de la constante de couplage entre deux protons en position vicinale de l'angle dièdre ϕ, H-C-C-H.







$\phi_{ac} = 90°$ $\quad$ $^3J_{ac} \simeq 0$

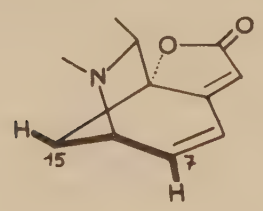
$\phi_{bc} = 30°$ $\quad$ $^3J_{bc} \neq 0$

Attribution des protons 15α et 15β (×)

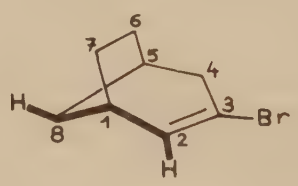
La traduction la plus évidente de la position non équivalente des deux protons portés par le carbone 15 réside dans la différence de leurs déplacements chimiques, 2,50 et 1,78ppm. D'une façon générale, le déplacement chimique est un paramètre difficile à exploiter par suite du nombre important de facteurs qui entrent en jeu. En particulier, les deux protons inéquivalents du pont dans les dérivés du norbornène ne peuvent pas être identifiés de façon sûre par la seule donnée des déplacements chimiques des signaux correspondants (référence 26 p.56); ces exemples, proches de celui qui nous intéresse, nous ont conduits à rechercher un critère mieux adapté à l'attribution des deux protons en 15.

JEFFORD$_4$ et coll.(32) signalent au cours de leur étude des couplages ^4J dans les molécules du type bicyclo [3.2.1] octène-2 (formule 21) un couplage entre le proton éthylénique 2 et le proton 8 anti, $|J|$=0,6 Hz. Ce couplage semble être caractéristique de la configuration relative des deux protons couplés, les quatre liaisons H-C-C-C-H adoptant une disposition presque coplanaire en forme de M; en effet, on retrouve un couplage semblable dans le cas des dérivés du norbornène qui présentent une géométrie très voisine : dans le cas de dérivés du norbornène et du norbornadiène monosubstitués en position 7, on observe un couplage (J inférieur à 1 Hz) entre les protons éthyléniques et le proton 7 anti seulement (27).

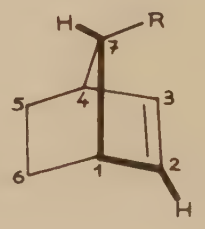
Il semblait donc possible de pouvoir distinguer les deux protons en 15 de la sécurinine par l'observation d'un couplage éventuel entre les protons 7 et 15α, ce dernier proton pouvant être ainsi identifié à son signal.



1a



21



19

(×)- La notation α et β est identique à celle adoptée dans la nomenclature des stéroïdes; dans le cas de la sécurinine, le cycle pentagonal B est pris comme plan de référence pour désigner les substituants directement rattachés à ce cycle.

L'étude du spectre de RMN à 100 MHz de la sécurinine en solution dans l'acide trifluoroacétique a permis de mettre en évidence un couplage de faible amplitude entre le proton 7 et le proton 15α apparaissant sous forme d'un quadruplet.

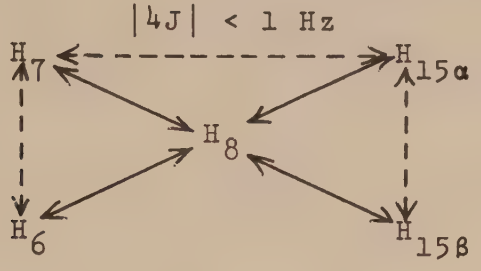


Figure II.3

La suppression simultanée (×) des quatre couplages (en traits pleins sur la fig. II.3) faisant intervenir le proton 8 conduit à une figure de résonance simplifiée pour les protons 6, 7, 15α et 15β.

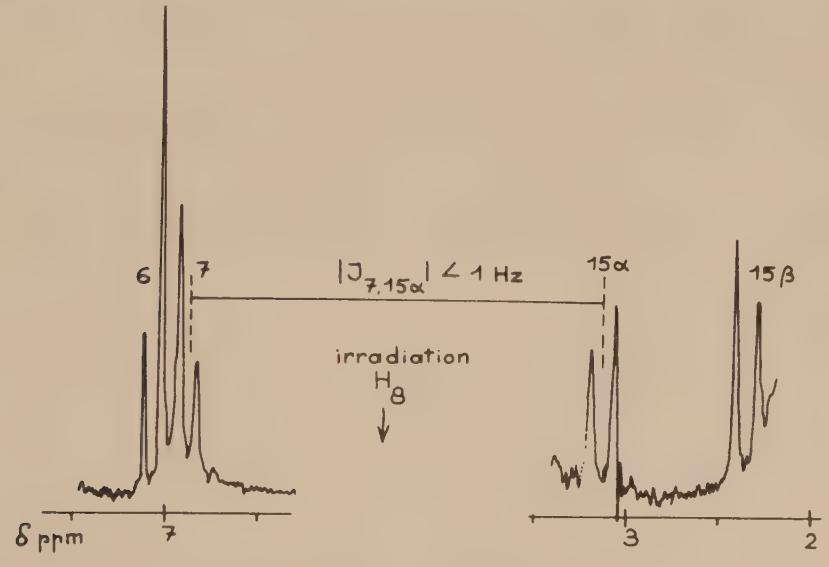


Figure II.4

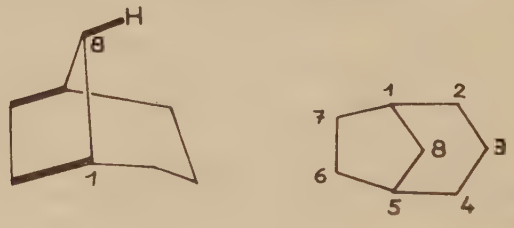
(×) Ce résultat a été obtenu par emploi de la méthode de double résonance avec balayage de la fréquence (spectromètre Varian HA 100).

On observe sur le spectre découplé de la sécurinine (fig.II.4) deux systèmes AB; l'élargissement des raies constituant les deux doublets à 3,18 et 6,90 ppm traduit le couplage mutuel entre ces deux signaux (la largeur à demi-hauteur 3-4 Hz autorise un couplage d'amplitude inférieure ou égale à 1 Hz); le doublet à 6,90 ppm correspond au proton 7 et par conséquent le doublet à 3,18 ppm doit représenter le proton 15α.

Le signal correspondant au proton 15α sur le spectre de la sécurinine en solution dans le chloroforme est donc le quadruplet à 2,50 ppm, le doublet à 1,78 ppm devant correspondre au proton 15β; la mise en évidence du couplage $J_{7,15\alpha}$ sur ce spectre se heurte à une difficulté expérimentale : l'irradiation du proton 8 fait apparaître les protons 6 et 7 sous forme d'un quadruplet dissymétrique (fig. II.1-a), le doublet à champ fort (proton 7) présentant un élargissement de chacune de ses raies attribuable à un faible couplage; mais il n'est pas possible de préciser si ce couplage fait intervenir le proton 15α dont le signal est perturbé par la présence d'un autre signal.

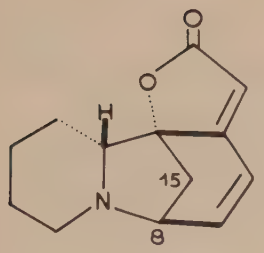
Une preuve supplémentaire pour l'attribution des protons 15α et 15β est basée sur l'observation suivante :

l'étude par RMN de plusieurs systèmes bicycliques du type [3.2.1] montre l'absence de couplage entre l'un des protons du pont méthylénique et les protons placés en tête de pont : grayanotoxine 22 (33), acide isoglaucanolique 23 (34); l'étude stéréochimique de ces molécules permet d'identifier le proton non couplé à l'hydrogène situé du côté du cycle hexagonal.

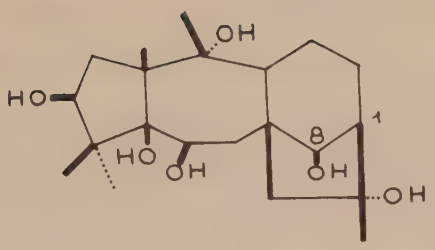


La valeur de l'angle dièdre H-C_8-C_1-H voisine de 85° dans les structures 21 et 22 apparaît en accord avec les prévisions théoriques qui font correspondre à un angle dièdre de 90° une valeur pratiquement nulle de la constante de couplage vicinale.

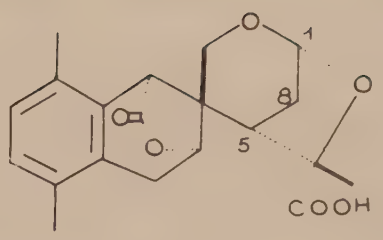
Dans le cas de la sécurinine, on n'observe presque pas de couplage entre les protons 8 et 15β (doublet à 1,78 ppm); d'après les exemples précédents, ce dernier proton peut être identifié à l'hydrogène 15β de la structure 1a, faisant avec l'hydrogène 8 un angle dièdre compris entre 80° et 90°.



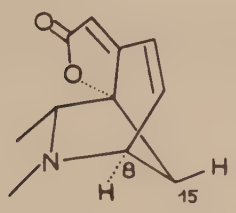
1a



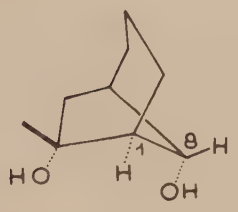
22



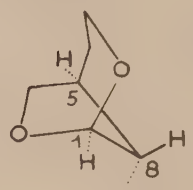
23



$J_{8,15\beta} = 0$



$J_{1,8} = 0$



$J_{1,8} = J_{5,8} = 0$

La méthode de double résonance appliquée à l'étude du spectre de la sécurinine a permis de mettre en évidence l'enchaînement bicyclique (fig. II.5), correspondant aux cycles C et D de la structure 1; cet enchaînement d'atomes comprend six hydrogènes parmi les quinze de la molécule.

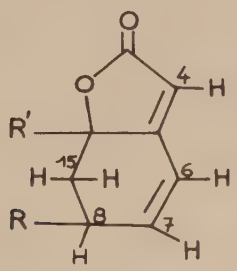


Figure II.5

Les autres protons de la molécule, portés par le cycle pipéridinique, peuvent être divisés en deux catégories; l'une comprenant les trois protons voisins de l'atome d'azote (2 protons en 10 et le proton 14), l'autre les six protons de type cyclanique portés par les carbones 11, 12 et 13.

On peut s'attendre sur le spectre de RMN à une distinction entre ces deux catégories, les protons voisins de l'azote apparaissant en général à champ plus faible que les protons de type cyclanique. Ces derniers, six protons au total, se situent dans la même région du spectre, la superposition des différents signaux formant un massif mal résolu entre 1,0 et 1,9 ppm. Les trois signaux qui apparaissent sur le spectre de la sécurinine pour des valeurs de δ supérieures à 1,9 ppm et qui n'ont pas reçu d'assignation doivent correspondre aux trois protons voisins de l'azote :

signal A, "doublet triplé" à 2,99 ppm, J=11 Hz, J'=3-4 Hz

signal B, décelable par intégration sous le quadruplet du proton 15α vers 2,50 ppm.

signal C, entre 2,0 et 2,2 ppm, de multiplicité difficilement analysable; l'aspect de ce signal peut être obscurci par suite d'un résidu d'absorption des protons cyclaniques dans la même zone du spectre comme le prouve la courbe d'intégration (1,3 protons entre 2,0 et 2,2 ppm).

Une première étude de ces signaux à l'aide de la double résonance à 60 MHz conduit à attribuer les signaux A et B aux deux protons en 10 et le signal C au proton 14. Cette analyse a été reproduite avec plus de précision en utilisant un spectromètre à 100 MHz (×); dans ces conditions, la multiplicité des signaux devient plus distincte et l'augmentation des déplacements chimiques permet le découplage de tous les signaux. Nous décrirons uniquement cette dernière expérience (fig. II.6) permettant l'attribution des signaux A, B et C.

d) Protons portés par le carbone 10

Les signaux A et B sont couplés avec une constante de forte amplitude, J=11 Hz, comme le prouvent les deux expériences de découplage, II.6-a et II.6-b; ce résultat permet d'attribuer ces deux signaux aux deux protons portés par le carbone 10 (××) : proton 10 (signal A) et proton 10' (signal B) (×××).

Figure II.6-a. Par irradiation du signal A, avec $\Delta\nu = -56$ Hz, le quadruplet du signal B est transformé en un doublet, J=6,5 Hz, qui indique un couplage entre le proton 10 et un seul des protons en 11.

Figure II.6-b. L'expérience de découplage inverse, $\Delta\nu = +56$ Hz, transforme le signal A en un quadruplet caractéristique de la partie X d'un système ABX (partie AB formée par les deux protons en 11), établissant le couplage entre le proton 10 et les deux protons en 11($|J_{10,11} + J_{10,11'}| = 7$-8 Hz) (×××).

Les deux protons en 11 ont pu être localisés par double résonance dans la région 1,5 à 1,6 ppm bien que leurs signaux respectifs ne soient pas directement identifiables :

(×)-La technique utilisée pour les expériences de découplage est celle du balayage du champ magnétique (spectromètre Varian HR 100).

(××)- Ces deux expériences de découplage n'ont pas pu être réalisées à 60 MHz car la différence des déplacements chimiques des signaux A et B 36Hz est nettement inférieure à l'intervalle 5xJ=55 Hz, nécessaire pour obtenir le découplage entre les deux signaux; à 100MHz, la différence devient 36x10/6=60Hz et le découplage a été possible.

(×××)- L'emploi de la notation 10 (signal A), 10' (signal B), 11 et 11' pour désigner les protons portés par les carbones 10 et 11 n'implique aucun choix relatif à la stéréochimie de ces hydrogènes.

Figure II.6-c. Le proton 10 (signal A à 2,99 ppm) apparaît sous forme d'un doublet, J=11 Hz, par irradiation d'un signal situé à champ plus fort, $\Delta\nu$ = +133 Hz; le découplage porte entre le proton 10 et les deux protons en 11 dont le déplacement chimique moyen peut être évalué par cette expérience à 1,6 - 1,7 ppm (2,99 - 1,33 = 1,67).

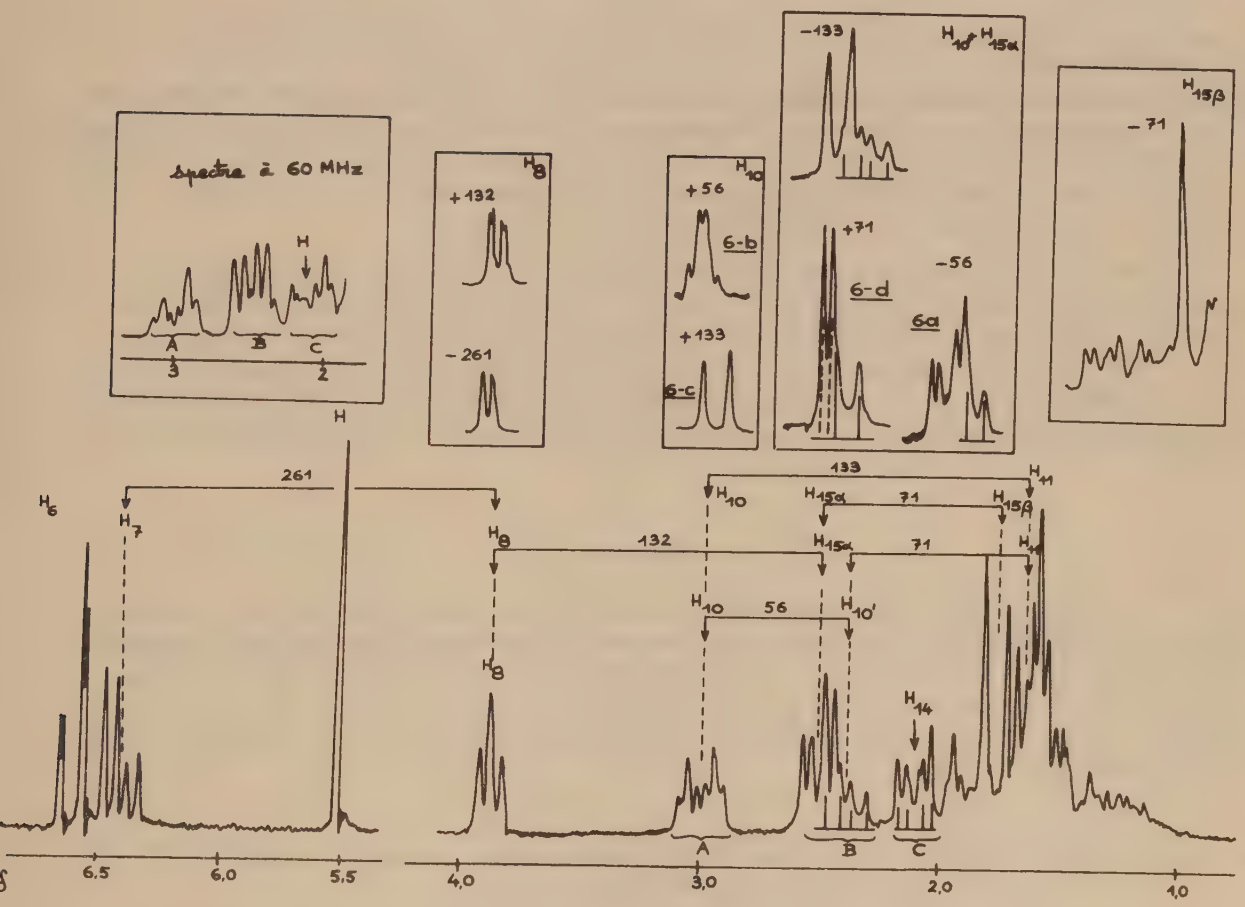


Figure II.6 - Spectre de RMN (100 MHz) de la sécurinine; figures de découplage (appareil Varian HR 100) de la partie comprise entre 1,0 et 4,0 ppm.

Figure II.6-d. Le proton 10' (signal B à 2,42 ppm) est transformé en un doublet, J=11 Hz, par suppression du couplage entre ce proton et l'un des protons en 11; l'irradiation, ($\Delta\nu$ = +71 Hz) est centrée sur ce proton 11 dont le déplacement chimique peut être évalué par cette expérience à 1,7 ppm (2,42 - 0,71 = 1,71).

Il faut noter sur la figure II.6-d, le découplage simultané du proton 15α (quadruplet ⟶ doublet), les conditions de l'expérience ($\Delta\nu$ = 71 Hz à 100 MHz) étant très proches de celles de la figure II.1-d ($\Delta\nu$ = 40 Hz à 60 MHz).

e) Proton 14.

Il est intéressant de préciser le déplacement chimique de ce proton porté par un carbone asymétrique en relation avec une étude stéréochimique de la molécule. T. NAKANO et coll. (35,36) ont, en effet, utilisé ce paramètre pour établir la configuration de la virosécurinine.

Le proton 14 correspond certainement au signal C (allure de quadruplet) entre 2,0 et 2,2 ppm, mais les résultats de la double résonance ne permettent pas d'établir cette attribution de façon rigoureuse; toutefois, on peut préciser que le déplacement chimique du proton 14 ne peut pas être supérieur à 2,1 ppm (×).

. . .

L'analyse du spectre de RMN de la sécurinine à l'aide de la double résonance a permis une assignation de la plupart des protons de la molécule et une vérification de l'exactitude de la structure plane 1, proposée pour cet alcaloïde; les résultats obtenus sont résumés sur la figure A et le tableau II.

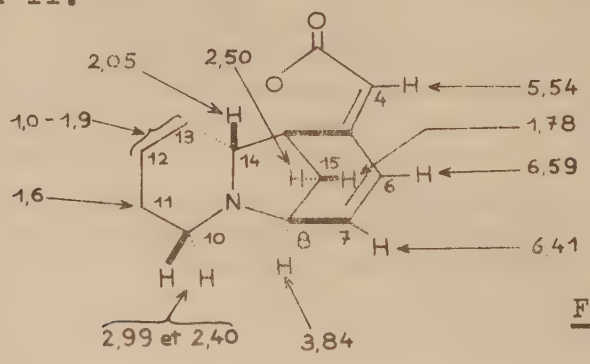


Figure A

(×)- Nous tenons à préciser ce point, car le proton 14 a été identifié à deux reprises au signal A à 2,9-3,0 ppm (3,35).

Tableau II : Spectre de RMN de la sécurinine ($CDCl_3$; 100 MHz)

δ en ppm	intensité trouvée	multiplicité J en Hz	assignation des protons
6,59	1,95	octet de la partie AB d' système ABX $J_{6,7} = +9,3$ $J_{7,8} = +5,3$ $J_{6,8} = +0,7$	6
6,41			7
5,54	0,90	singulet	4
3,84	0,93	"triplet" $J_{8,7} = +5,3$ $J_{8,6} = +0,7$ $J_{8,15\alpha} = 4,5$ $J_{8,15\beta} < 0,5$	8
2,99	1,1	"doublet triplé" $J_{10,10'} = 11$ $\lvert J_{10,11} + J_{10,11'} \rvert = 7\text{-}8$	10
2,50	1,9	quadruplet $J_{15\alpha,15\beta} = 9,5$ $J_{8,15\alpha} = 4,5$	15α
2,42		quadruplet $J_{10,10'} = 11$ $J_{10',11} = 6,5$	10'
2,0-2,2	8,0	multiplet non analysé	14
1,78		doublet $J_{15\alpha,15\beta} = 9,5$	15β
1,0-1,9		massif complexe	CH_2 en 11, 12 et 13

B. STRUCTURE DE LA PHYLLOCHRYSINE

a) Structure plane.

La phyllochrysine est un alcaloïde qui se présente sous forme de cristaux jaunes, F 137-138°, $[\alpha]_D$ - 1004° (méthanol) et - 1250° (chloroforme), répondant à la même formule, $C_{13}H_{15}NO_2$, que la sécurinine.

La similitude des caractéristiques observées sur les spectres IR, UV, de RMN et de masse, ainsi que l'analogie dans le comportement chimique montrent que ces deux alcaloïdes doivent être considérés comme des diastéréoisomères.

Les spectres IR de la sécurinine et de la phyllochrysine mesurés en solution dans le sulfure de carbone sont en accord avec la présence d'une γ-lactone α, β-insaturée et de deux doubles liaisons, l'une disubstituée dans l'arrangement cis et l'autre trisubstituée (tableau III).

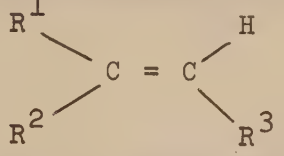
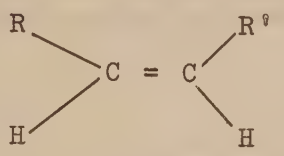
	sécurinine	phyllochrysine
C=O lactonique	1800 et 1773 (×)	1800 et 1770 (×)
C = C	1645 (××)	1640 (××)
	850 (×××)	850 (×××)
	680 (×××)	690 (×××)

Tableau III

(×) Le dédoublement de la bande carbonyle a été observée au cours d'une étude de plusieurs buténolides stéroïdiques à à l'aide de la spectrométrie IR et jugé caractéristique de la présence de l'hydrogène éthylénique en α du carbonyle (37).

(××) Vibration de valence de la liaison C = C.

(×××) Vibration hors du plan de la liaison =C-H (38).

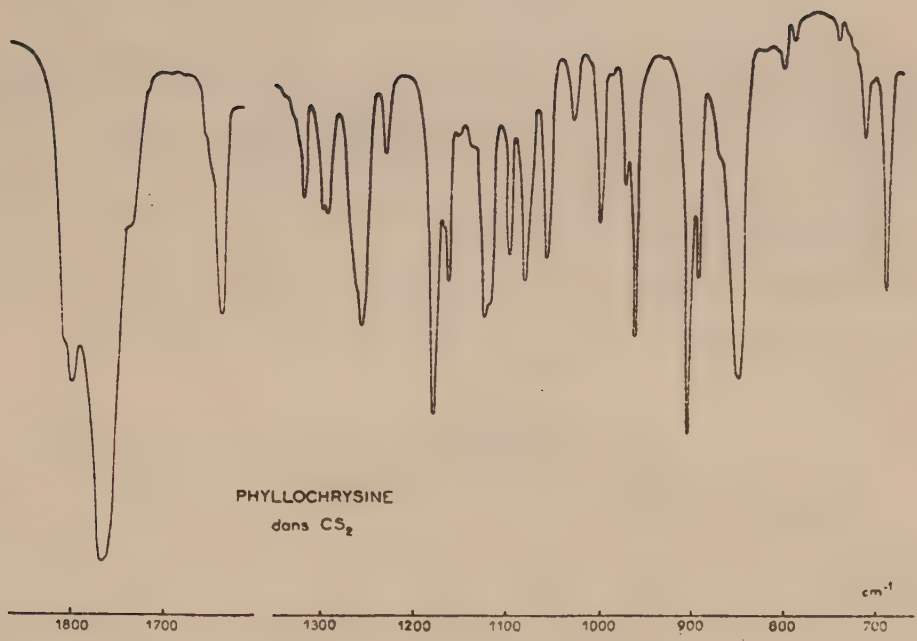


Figure II.7

Spectre IR de la phyllochrysine (en solution dans CS_2)

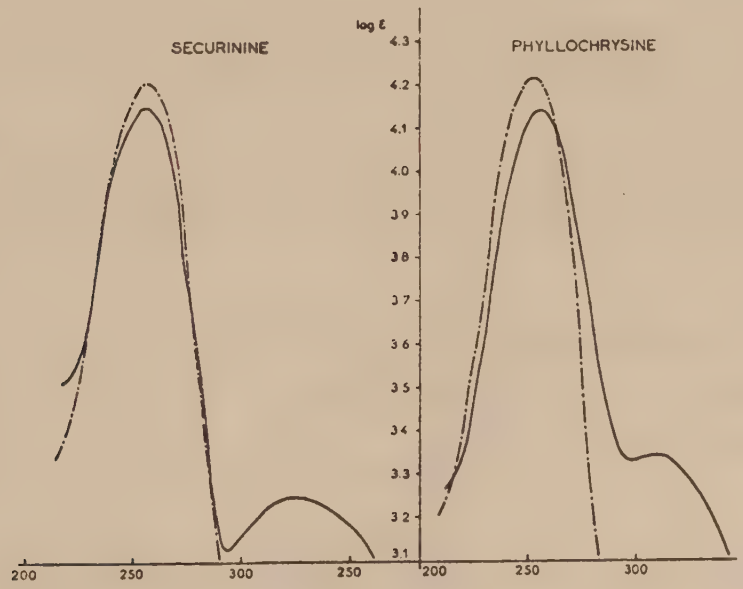


Figure II.8

Spectre UV de la sécurinine

Figure II.9

Spectre UV de la phyllochrysine

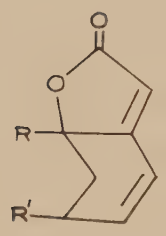
——— éthanol

-.-.- éthanol chlorhydrique

Les spectres UV des deux alcaloïdes présentent une grande ressemblance (figures II.8 et II.9).
On remarque pour les deux spectres mesurés dans l'éthanol la présence de deux bandes d'absorption :

1) une bande principale très intense ayant son maximum à 256 mμ,

sécurinine λ_{max} = 256 mμ, ε = 14100
phyllochrysine λ_{max} = 256 mμ, ε = 13800



Cette bande doit être attribuée à la présence du chromophore buténolide conjugué avec une double liaison; on remarque que la valeur de la position de cette bande est inférieure à celles observées pour la plupart des γ-lactones α, β-γ, δ insaturées, 270 à 275 mμ (57, 58, 83, 84); ces dernières valeurs apparaissent en accord avec l'application des règles d'additivité des cétones conjuguées (39) au cas des lactones conjuguées, prévoyant un incrément d'environ +50 mμ par entension de la conjugaison d'une γ-lactone α, β insaturée [absorption entre 215 et 220 mμ (×)] par une double liaison.

La différence observée dans le cas de la sécurinine et de la phyllochrysine pourrait être due à un affaiblissement de la conjugaison, les deux doubles liaisons 4,5 et 6,7 ne pouvant pas adopter une position coplanaire (voir chapitre III).

2) une bande secondaire (××) au-delà de 300 mμ (la position du maximum dépend fortement de la nature du solvant),

sécurinine λ_{max} = 323 mμ, ε = 1510 (éthanol)
phyllochrysine $\lambda_{inflexion}$ = 308 mμ, ε = 2200 (ethanol)

(×) La valeur trouvée pour la dihydrosécurinine et la dihydrophyllochrysine est 217 mμ; voir aussi références 40 et 41.

(××) L'origine de cette bande sera discutée plus en détail au cours du chapitre III.

On observe la disparition de cette bande par acidification du milieu conduisant à un sel de l'alcaloïde (chlorhydrate, bromhydrate); parallèlement, on observe la décoloration de la solution initialement jaune.

L'existence de cette bande secondaire laisse supposer une intéraction transannulaire entre le doublet électronique de l'azote et le système buténolide conjugué, rendue possible par la proximité dans l'espace des orbitales des deux systèmes (fig. II.10); la coloration jaune de la sécurinine et de la phyllochrysine doit être provoquée par l'absorption résiduelle dans le violet de la bande secondaire; la protonation de l'atome d'azote, éliminant cette intéraction, rend les solutions incolores.

Figure II.10

L'analyse du spectre de RMN de la phyllochrysine (fig.II.11) à l'aide de la méthode de double résonance conduit à des résultats analogues à ceux obtenus dans le cas de la sécurinine; ceux-ci sont résumés dans le tableau IV et sur la figure B.
Nous dégagerons de l'étude du spectre de RMN de la phyllochrysine les points remarquables suivants qui seront considérés plus en détail dans la suite de l'exposé :

1) Le signe de la constante allylique $J_{6,8}$ est positif comme pour la sécurinine.

2) Le déplacement chimique du proton 14, δ = 3,67 ppm apparaît très différent de celui du proton 14 de la sécurinine, δ = 2,1 ppm.

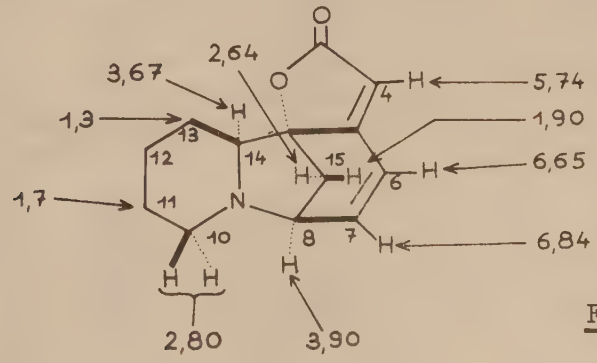


Figure B

L'examen des spectres IR, UV et de RMN de la phyllochrysine permet d'attribuer à cet alcaloïde la même structure plane 1 que la sécurinine.

Le comportement de cet alcaloïde permet d'aboutir à la même conclusion.

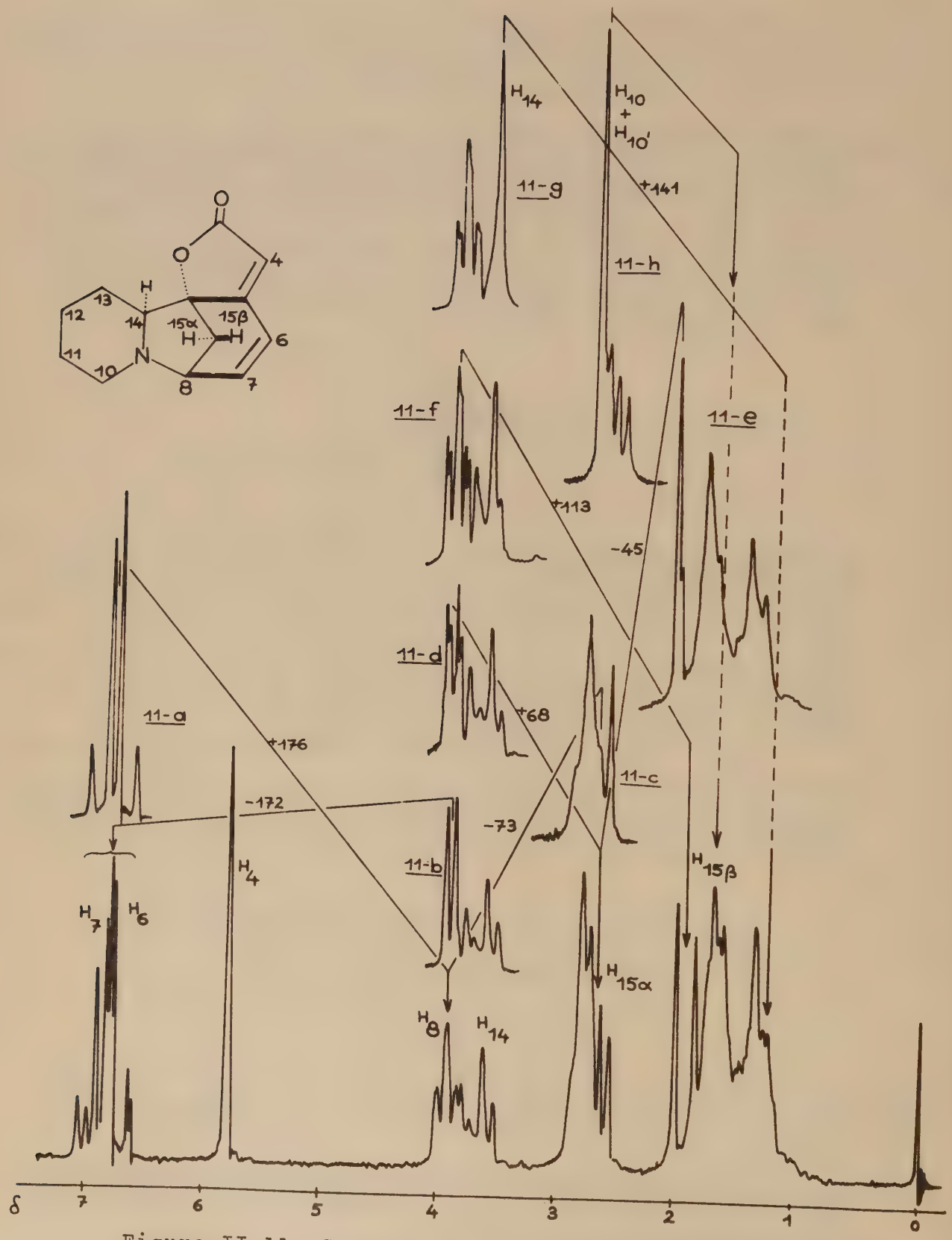


Figure II.11. Spectre de RMN de la phyllochrysine à 60 MHz et figures de découplage obtenues par balayage du champ magnétique (appareil Varian HR 60).

Explication de la figure II.11

Figure II.11-a. L'irradiation du proton 8 à 3,90 ppm, avec $\Delta\nu$ = +176 Hz, simplifie le signal d'absorption des deux protons éthyléniques 6 et 7 en un quadruplet; celui-ci ne respecte pas la symétrie du système AB, l'élargissement des raies du doublet à champ faible pouvant traduire l'existence d'un faible couplage entre le proton 7 et le proton 15α, comme dans le cas de la sécurinine.

Figure II.11-b. L'expérience inverse, consistant en l'irradiation simultanée des deux protons 6 et 7, fait apparaître à 3,90 ppm un doublet responsable du couplage entre les protons 8 et 15α ($\Delta\nu$ = -172 Hz).

Figure II.11-c. L'irradiation du proton 8 à 3,90 ppm, avec $\Delta\nu$ = - 73 Hz, fait apparaître à 2,64 ppm un doublet, J=9,5 Hz, correspondant au proton 15α.

Figure II.11-d. L'irradiation du proton 15α à 2,64 ppm, avec $\Delta\nu$ = +68 Hz, fait apparaître à 3,90 ppm un quadruplet caractéristique de la partie X d'un système ABX (A : proton 7 ; B : proton 6; X : proton 8).

Figure II.11-e. L'irradiation du proton 15α à 2,64 ppm avec $\Delta\nu$ = -45 Hz, fait apparaître à 1,90 ppm un singulet correspondant au proton 15β.

Figure II.11-f. L'irradiation du proton 15β avec $\Delta\nu$ = + 113 Hz, perturbe très légèrement le proton 8, celui-ci apparaissant sous forme d'un triplet doublé mieux résolu que dans le spectre non découplé ; la constante de couplage entre les protons 8 et 15β n'est pas nulle, mais sa valeur est très faible (inférieure à 1 Hz).

Figure II.11-g. Le proton 14 correspond au signal à quatre raies centré à 3,67 ppm; l'irradiation des protons en 13 (le signal de ces protons est inclus dans le massif complexe entre 1,0 et 1,8 ppm), avec $\Delta\nu$ = +141 Hz, transforme le signal du proton 14 en un singulet; le déplacement chimique moyen des protons 13 peut être évalué par cette expérience à 1,3 ppm (3,67 - 141/60 = 1,32).

Figure II.11-h. Les deux protons en position 10 apparaissent sous forme d'un signal mal résolu vers 2,9 ppm; l'irradiation des protons en 11 avec $\Delta\nu$ = +65 Hz transforme ce signal en un singulet; le déplacement chimique moyen des protons 11 est ainsi évalué à 1,7 ppm (2,80 - 65/60 = 1,70).

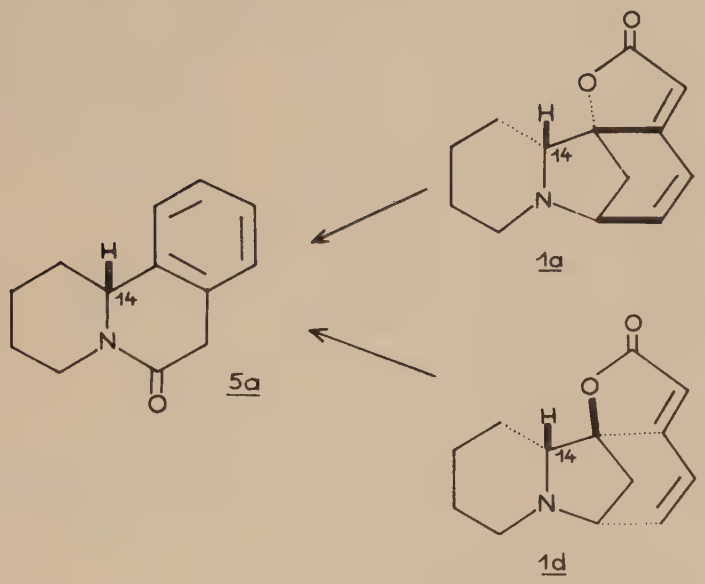
δ en ppm	intensité trouvée	multiplicité J en Hz	assignation des protons
6,84	1,95	octet de la partie AB d' système ABX $J_{6,7}$ = +9,3 $J_{7,8}$ = +5,5 $J_{6,8}$ = +1,1	7
6,65			6
5,74	0,95	singulet	4
3,90	1,8	"triplet" $J_{8,7}$ =+5,5 $J_{8,15\alpha}$= 4,5 $J_{8,6}$ = 1,1 $J_{8,15\beta}$ = 0	8
3,67		"quadruplet" J = 11 J' = 4,5	14
2,64	2,9	"quadruplet" $J_{15\alpha,15\beta}$ = 9,5 $J_{15\alpha,8}$ = 4,5	15α
2,80		multiplet mal résolu	CH_2 en 10
1,90	7,3	doublet $J_{15\beta,15\alpha}$ = 9,5	15β
1,0-1,8		massif complexe	CH_2 en 11 12 et 13

Tableau IV

Phyllochrysine ($CDCl_3$)

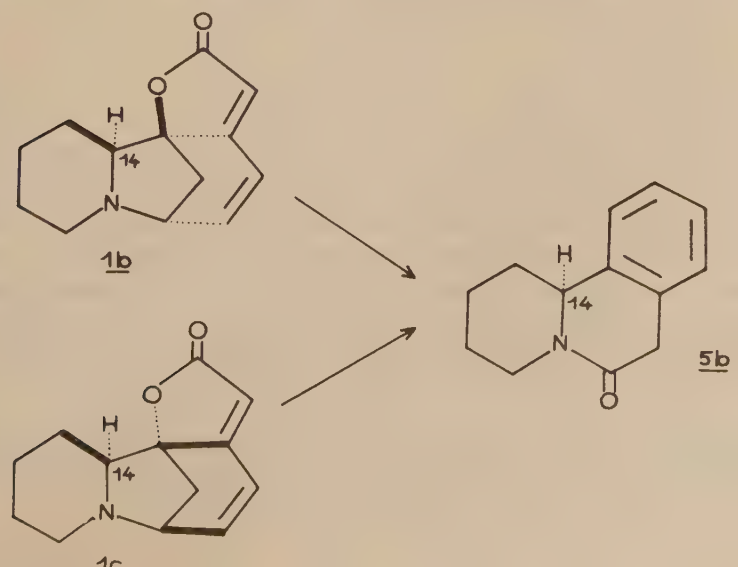
b) Configuration de la phyllochrysine

Nous avons mentionné dans l'introduction que la dégradation chimique de la sécurinine par le zinc et l'acide sulfurique conduit à la lactame 5a, dans laquelle le seul carbone asymétrique correspond au carbone 14 de la molécule initiale; cette réaction apparaît bien appropriée à l'étude stéréochimique des différents isomères de formule plane 1, les isomères 1a et 1d devant conduire à la même lactame 5a, les isomères 1b et 1c à la molécule énantiomère 5b.



5a 1a 1d

La dégradation par le zinc et l'acide sulfurique de la phyllochrysine et de la sécurinine en solution alcoolique conduit à deux molécules énantiomères 5a et 5b, de formule $C_{13}H_{15}NO$ (spectre de masse M=201), présentant des points de fusion, des spectres UV, IR, de masse et de RMN identiques; les valeurs des pouvoirs rotatoires +32,4° (5a à partir de la sécurinine) et -32,0° (5b à partir de la phyllochrysine) démontrent la nature énantiomère des deux produits.



1b 5b 1c

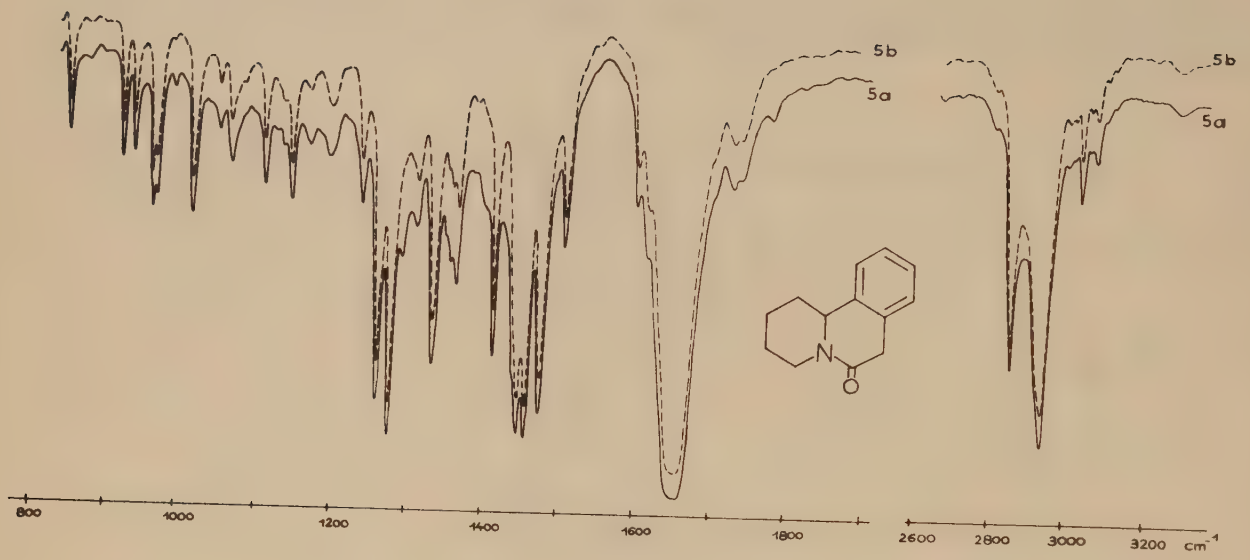


Figure II.12

Spectres IR comparés des lactames 5a et 5b (CCl_4)

L'enchaînement cyclique des lactames 5a et 5b est établi par réduction ($ALLiH_4$) de ces deux molécules aux deux formes énantiomères de la benzo(a)quinolizidine, 8a et 8b, identifiées par comparaison à un échantillon racémique 8 que nous avons préparé par synthèse (appendice B; chapitre V); une démonstration évidente de la nature énantiomère de ces deux molécules est obtenue à l'aide des courbes de dispersion rotatoire, symétriques dans la région 220 mμ à 500 mμ (fig. II.14).

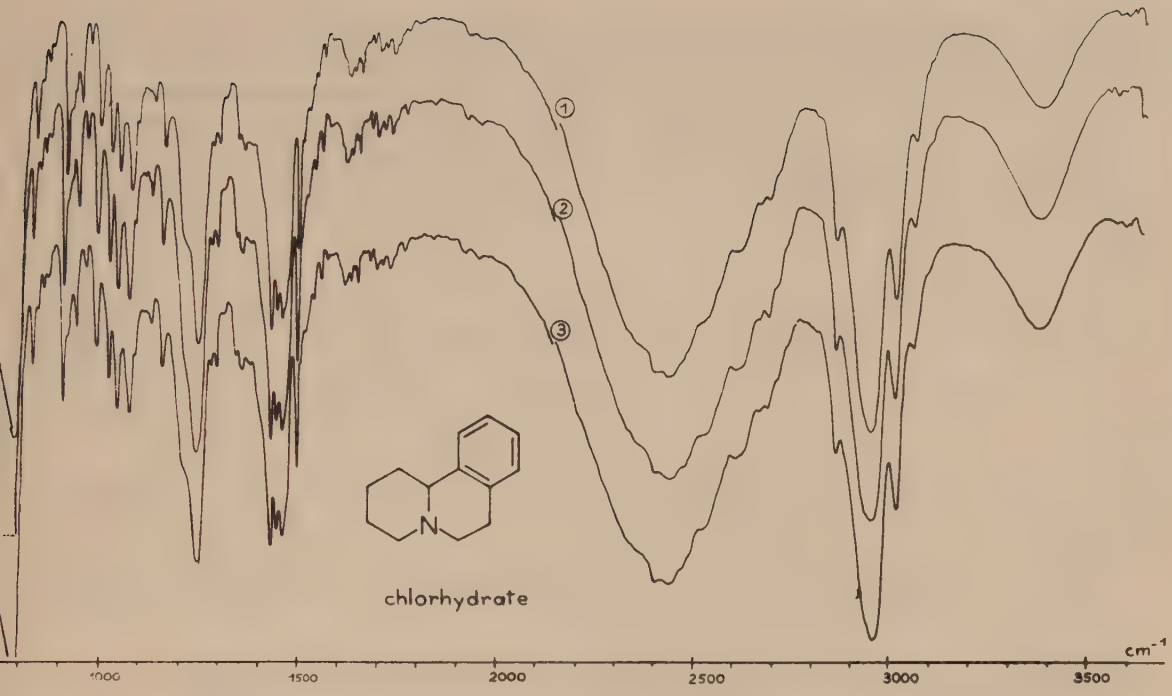


Figure II.13 Spectres IR de la benzo(a)quinolizidine sous forme de chlorhydrate (en solution dans $CHCl_3$):

1) produit racémique obtenu par synthèse
2) dérivé 8a obtenu à partir de la sécurinine
3) dérivé 8b obtenu à partir de la phyllochrysine

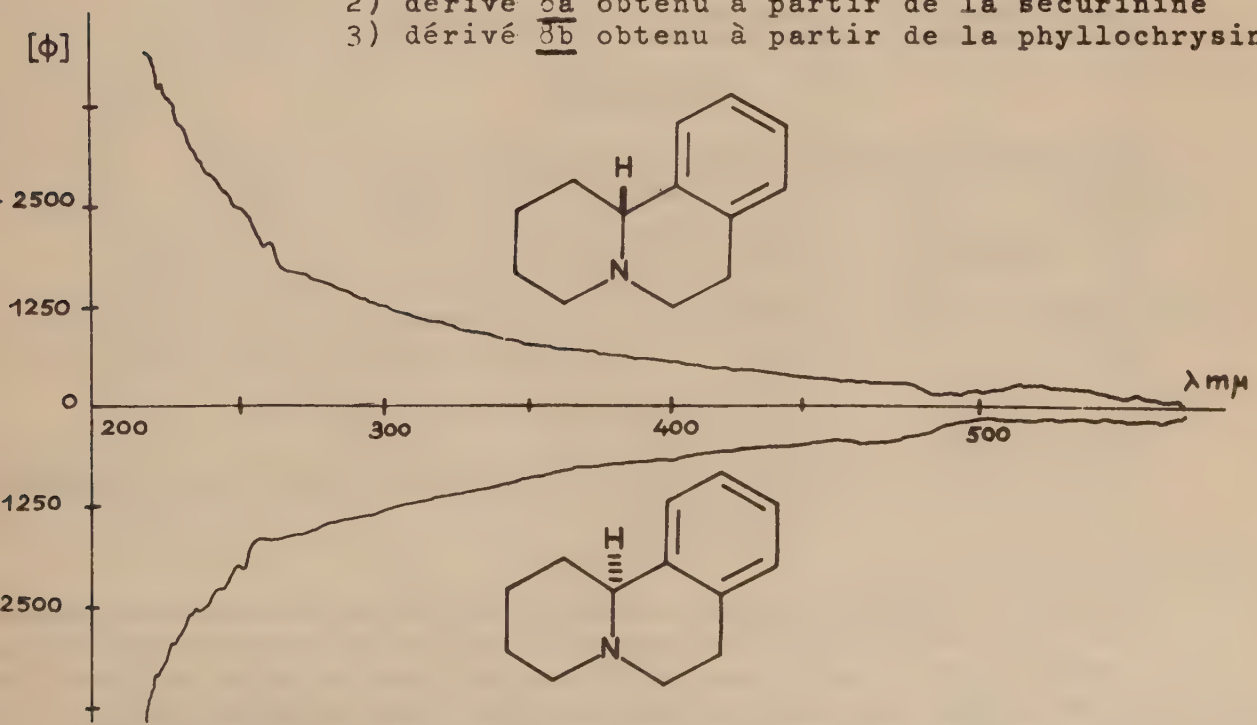
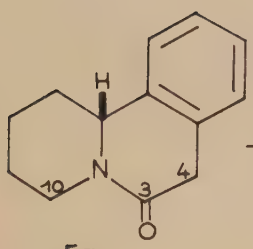
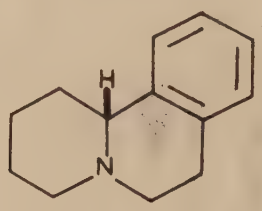


Figure II;14 Courbes de dispersion rotatoire des benzo(a)quinolizides énantiomères 8a (courbe positive) et 8b (courbe négative).

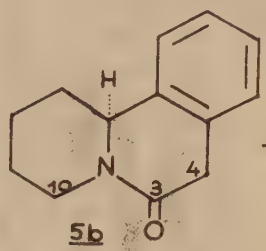
Cette preuve relative à la structure de la lactame de formule 5 avait été employée par NAKANO et coll.(5) au cours de leur étude de la virosécurinine, antipode optique de la sécurinine; elle ne constitue cependant pas une preuve pour la position du groupement carbonyle de la fonction amide, celui-ci pouvant occuper la position 3 ou la position 10.



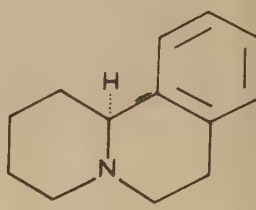
5a



8a



5b



8b

La structure 5 (C=O en position 3) est cependant la seule compatible avec tous les résultats acquis au cours de l'étude chimique de la sécurinine (×).

L'examen du spectre de RMN de la lactame 5a (ou 5b) permet d'établir de façon définitive la structure plane 5 (C=O en position 3): le signal (2 protons) apparaissant à 3,65 ppm sous forme d'un système AB (××) est caractéristique du CH_2 en position 4 voisin du C=O et du noyau aromatique.

		série	F	$[\alpha]_D$	
				$CHCl_3$	EtOH
5	5a	sécurinine(a)	70°	+32°	
$C_{13}H_{15}NO$	5b	virosécurinine(b)	75-76°	-35°	
	5b	phyllochrysine(a)	70-72°	-32°	
8	8a	sécurinine(a)	263-264°	+64°	+71°
$C_{13}H_{17}N$	8b	virosécurinine(b)	260-261°	-84°	
(chlorhydrate)	8b	phyllochrysine(a)	263-264°	-61°	-73°

TABLEAU V

(a) ce travail
(b) voir référence 5

(×) La position 10 du carbonyle exige en particulier la présence dans la molécule initiale de sécurinine d'une lactone ayant dans son cycle un nombre de liaisons supérieur à six.

(××) La différence des déplacements chimiques des deux proto est trop faible pour que la constante de couplage puisse êtr mesurée avec certitude.

L'obtention à partir de la sécurinine et de la phyllochrysine des deux lactames 5a et 5b énantiomères permet d'affirmer que ces deux alcaloïdes présentent des configurations inverses pour le carbone asymétrique 14.

Les constantes physiques de la lactame 5b obtenue à partir de la phyllochrysine sont pratiquement identiques (×) à celles de la lactame résultant de la dégradation de la virosécurinine par le zinc et l'acide sulfurique (NAKANO et coll. réf. 5); ce résultat traduit l'identité de configuration du carbone 14 dans les molécules de phyllochrysine et de virosécurinine.

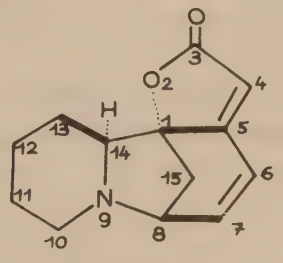
La seule possibilité de quatre isomères de formule plane 1, conduit à la conclusion suivante :

La sécurinine et la phyllochrysine sont deux molécules épimères en position 14; la virosécurinine doit correspondre à l'antipode optique de la sécurinine, ce qui est confirmé par l'examen des courbes de dichroïsme circulaire, symétriques dans toute l'étendue de l'enregistrement.

sécurinine	virosécurinine	phyllochrysine
146°	139-140°	137-138°
-1040° (MeOH)		-1004° (MeOH)
-1150° ($CHCl_3$)	+1148° ($CHCl_3$)	-1250° ($CHCl_3$)

TABLEAU VI

La configuration absolue de la sécurinine, établie par SAITO et coll. (voir l'introduction), correspond à la structure 1a; par conséquent, la configuration absolue de la phyllochrysine est représentée par la structure 1c, dénommée oxa-2 oxo-3 aza-9 tetracyclo [6.6.1.$0^{1,5}$.$0^{9,14}$] pentadécadiène-4,6 (1R) (8S) (14R).



1c

(×) Bien que la comparaison directe des deux produits n'ait pas été faite, la présence d'un seul carbone asymétrique dans la molécule n'introduit pas d'ambiguité quant à l'identité des deux produits.

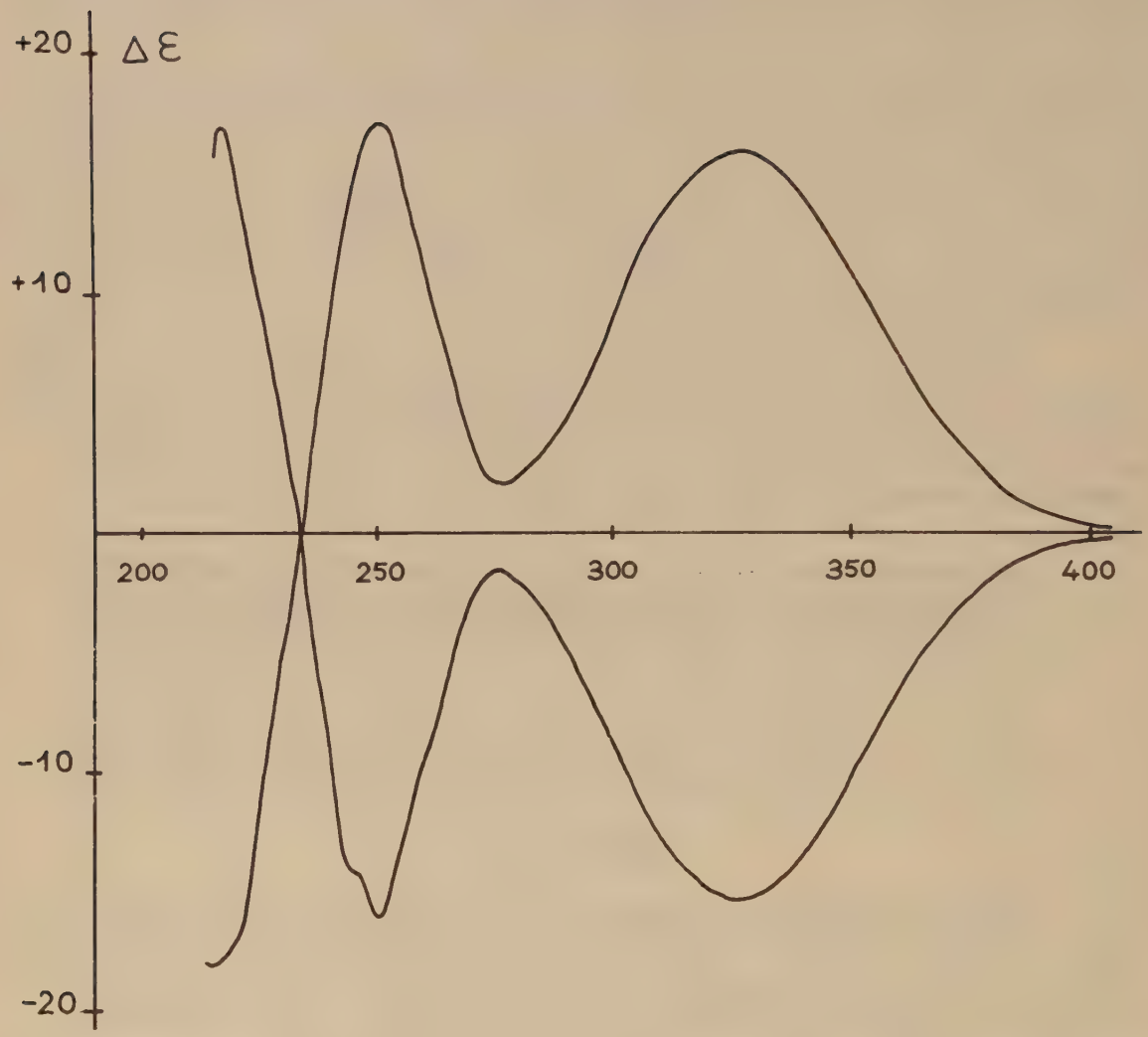


Figure II.15 Courbes de dichroïsme circulaire des deux molécules énantiomères : la virosécurinine (×) (courbe supérieure) et la sécurinine (courbe inférieure).

(×) Echantillon aimablement fourni par le professeur T. NAKANO, université de Kyoto, Japon.

La configuration absolue de la virosécurinine a été établie par NAKANO et coll. (35,36) et identifiée à la structure 1b.

Les spectres de RMN de la sécurinine et de la phyllochrysine présentent des différences caractéristiques, attribuables à la différence de configuration des deux molécules :

1) Signification stéréochimique du déplacement chimique du proton 14.

La sécurinine et la phyllochrysine sont deux molécules épimères en position 14; cette particularité est traduite de façon remarquable sur les spectres de RMN : on observe une différence importante entre les déplacements chimiques du proton 14 de la sécurinine, δ = 2,05 ppm, et du proton 14 de la phyllochrysine, δ = 3,67 ppm.

On pourrait penser, comme NAKANO et coll. (35,36), que cette différence est due essentiellement à l'influence par effet d'écran (×) au niveau du proton 14 des doubles liaisons de la molécule.

Cependant, la valeur très importante de la différence (1,62 ppm) est difficilement justifiable par ce seul effet et semble indiquer la contribution d'un autre effet, que nous avons essayé de préciser.

Les protons 15α et 15β occupent, par rapport au plan des doubles liaisons conjuguées, des positions assez identiques à celles du proton 14 de la sécurinine et de la phyllochrysine : le proton 14 de la sécurinine est l'analogue du proton 15β et le proton 14 de la phyllochrysine l'analogue du proton 15α ; figure II,16.

Par conséquent, on devrait observer une inéquivalence semblable pour ces deux groupes de protons si l'on suppose que l'influence des doubles liaisons est la cause commune de cette inéquivalence. Pour le groupe de protons 15α et 15β, il est raisonnable d'en

---

(×) En tout point de l'espace voisin d'une molécule, la valeur du champ magnétique est différente de celle du champ extérieur, la relation entre le champ local et le champ extérieur s'écrit :

$$H_{loc} = H_{ext}\ (1 - \sigma)$$

σ est une constante sans dimension, appelée constante d'écran

La valeur de la constante d'écran dépend de plusieurs facteurs : distribution électronique autour du noyau considéré, effets de perturbation à distance, ...
Dans le cadre de ces derniers effets, toute liaison d'une molécule contribue au déplacement chimique d'un noyau de cette molécule par modification de la constante d'écran de ce noyau ; cet effet, dû à l'anisotropie diamagnétique de la liaison perturbatrice, est appelé effet d'écran de la liaison (42).

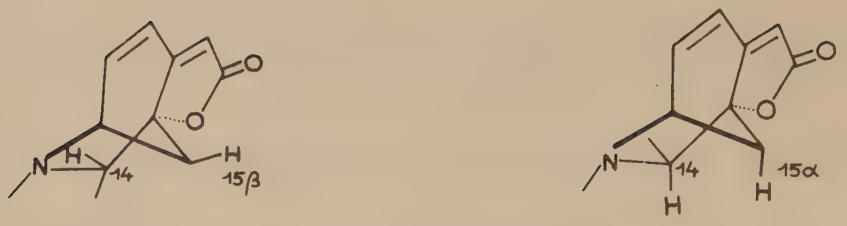


Figure II.16

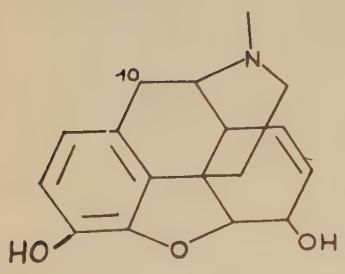
attribuer la cause principale à l'influence du système des doubles liaisons conjuguées; en effet, la différence des déplacements chimiques de ces deux protons, ainsi que les valeurs respectives de ces déplacements, reste pratiquement constante dans les molécules de sécurinine et de phyllochrysine qui présentent un arrangement identique des cycles C et D :

sécurinine, $\delta_{15\alpha} - \delta_{15\beta} = 2,50 - 1,78 = +0,72$ ppm

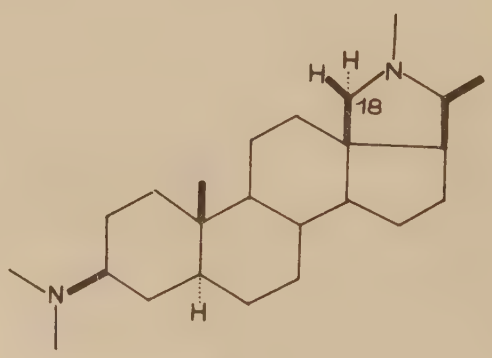
phyllochrysine, $\delta_{15\alpha} - \delta_{15\beta} = 2,64 - 1,90 = +0,74$ ppm

Dans le cas du proton 14, on doit considérer l'atome d'azote voisin comme un facteur d'inéquivalence important, venant se superposer à l'effet des doubles liaisons.

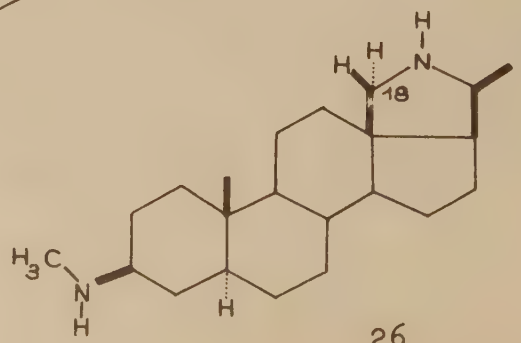
L'examen de certaines molécules azotées, morphine 24 et dihydroconéssine 25, a permis d'attribuer à l'azote un effet de perturbation important sur le déplacement chimique des protons voisins de cet atome :



24



25



26

- dans le cas de la morphine, l'inéquivalence des protons en position 10 ne peut pas être attribuée à la perturbation causée par le noyau benzénique qui joue un rôle symétrique par rapport à ces deux protons, mais à l'influence de l'atome d'azote qui, par suite de l'encombrement de la molécule, doit adopter une conformation déterminée; le passage à la norcodéine, par remplacement du groupe $N-CH_3$ de la morphine par le groupe N-H, rend les deux protons pratiquement équivalents (43).

- la dihydroconessine 25 présente une inéquivalence très marquée pour les protons voisins de l'azote en position 18: $\Delta\delta$ = 1,13 ppm; le remplacement du groupe $N-CH_3$ par N-H dans la dihydroconimine 26 diminue fortement cette inéquivalence : $\Delta\delta$ = 0,23 ppm (44). L'inéquivalence observée pour la molécule 25 semble attribuable à une conformation rigide du cycle pyrrolidine, dans laquelle les deux groupements méthyle présententun arrangement trans (45).

L'étude conformationnelle de la sécurinine et de la phyllochrysine conduit à attribuer une position préférentielle au doublet de l'azote sur la face endo de la molécule; cette localisation permet d'envisager une perturbation importante (effet d'écran de l'orbitale non liante, influence du moment dipolaire de l'azote,) de l'atome d'azote dans son voisinage et en particulier au niveau du proton 14.

Par conséquent, si la valeur du déplacement chimique du proton 14 permet une distinction entre les molécules de sécurinine et de phyllochrysine, elle ne constitue pas un critère capable de prédire la configuration de ces deux molécules, par suite de la superposition de plusieurs effets difficiles à séparer.

2) couplage allylique $J_{6,8}$

Le signe positif observé pour la constante allylique $J_{6,8}$ aussi bien dans le cas de la sécurinine que de la phyllochrysine (×) est caractéristique de la géométrie de ces deux molécules qui confère au proton allylique 8 une position presque coplanaire avec la double liaison 6,7.
On observe, cependant, une différence de valeur pour les deux constantes (sécurinine +0,75 ± 0,1 Hz; phyllochrysine +1,1 ± 0,1 Hz) difficilement interprétable sur la base d'un facteur géométrique.

(×) Le signe de la constante allylique $J_{6,8}$ de la phyllochrysine est déterminé sans ambiguité par l'analyse du système ABX formé par les protons 6, 7 et 8.

L'électronégativité de l'atome d'azote voisin du proton 8 pourrait constituer un facteur important permettant d'expliquer la différen observée; en effet, la quaternisation de l'azote se traduit par un forte diminution de la valeur de la constante allylique; il faut r marquer l'augmentation parallèle de la constante $J_{7,8}$; les résulta observés sont résumés dans le tableau VII.

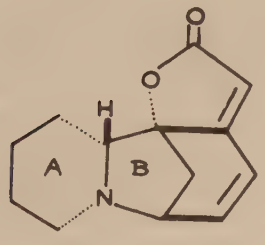
	$J_{6,7}$	$J_{7,8}$	$J_{6,8}$
SECURININE			
chloroforme	+ 9,35	+ 5,30	+ 0,75
méthanol	+ 9,3	+ 5,4	+ 0,8
acide trifluoro-acétique	+ 9,1	+ 6,4	< 0,5
iodométhylate (D_2O)	+ 9,2	+ 6,3	∿ 0
bromhydrate (D_2O)	+ 9,2	+ 6,5	< 0,5
PHYLLOCHRYSINE			
Chloroforme	+ 9,3	+ 5,5	+ 1,1
méthanol	+ 9,3	+ 5,4	+ 1,1
acide trifluoro-acétique	+ 9,2	+ 6,0	∿ 0
iodométhylate (D_2O)	+ 9,2	+ 6,3	∿ 0
bromhydrate (D_2O)	+ 9,2	+ 6,0	∿ 0

TABLEAU VII

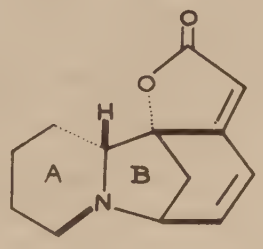
C. ANALYSE CONFORMATIONNELLE DE LA SECURININE ET DE LA PHYLLOCHRYSINE

La connaissance de la configuration des carbones asymétriques 1,8 et 14 établit l'identité des différents diastéréoisomères de formule plane 1, mais elle ne détermine pas les conformations que peut adopter la molécule par suite de la mobilité de certaines parties de sa structure.

Dans le cas de la sécurinine et isomères, la notion de conformation revêt un caractère particulier, car la présence d'un atome d'azote intracyclique permet un changement de fusion des cycles A et B sans qu'il y ait rupture d'aucune liaison; on peut alors envisager deux conformations qui se distinguent par la configuration de l'atome d'azote trigonal : l'une correspond à la fusion trans des cycles A et B et l'autre à la fusion cis.



Ia



Ia'

La molécule peut correspondre à l'une des deux formes ou à la présence simultanée des deux formes en équilibre.

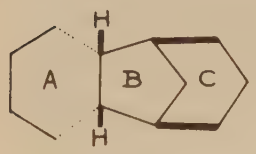
L'étude des spectres UV, des courbes de dichroïsme circulaire et la détermination de la vitesse d'iodométhylation de la sécurinine et de la phyllochrysine fournissent des renseignements sur la nature des conformations de ces deux molécules.

a) Spectres UV

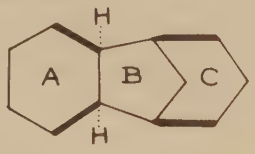
La bande secondaire à 300-400 mμ du spectre UV des deux alcaloïdes doit être attribuée à une intéraction transannulaire entre le doublet de l'azote et les électrons Π des doubles liaisons; en effet, cette bande est absente des spectres UV des dérivés présentant un atome d'azote quaternaire (bromhydrates, iodométhylates).

T. NAKANO et coll. (48) précisent que la bande d'absorption secondaire du spectre UV de la sécurinine correspond à une transition de type n $\longrightarrow \Pi^{x}$, apparaissant par suite du recouvrement de l'orbitale non liante de l'azote avec les orbitales Π du système diénique conjugué; cette intéraction est possible uniquement lorsque le doublet de l'azote est localisé sur la face endo (×) de la molécule; ces auteurs ont ainsi établi que la structure Ia présentant la jonction cis des cycles A et B devait correspondre à une conformation privilégiée de la sécurinine et la structure Ic ayant la jonction trans à une conformation de la phyllochrysine.

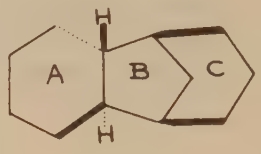
Si l'on envisage à titre de comparaison, la structure 28, ayant un squelette analogue à celui de la sécurinine, mais ne comportant pas d'atome d'azote à la jonction des cycles A et B, on constate que l'isomère 28c ayant la fusion trans des cycles A et B, exige une déformation importante de tout le système cyclique et que de ce fait il apparaît moins stable que les deux autres isomères 28a et 28b, présentant la fusion cis des cycles A et B.



28a



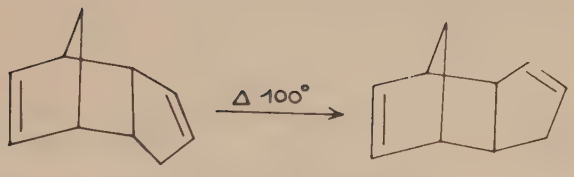
28b



28c

On peut prévoir pour les trois isomères l'ordre de stabilité suivant : cis exo (28a) > cis endo (28b) > trans (28c). Une telle classification est conforme aux observations expérimentales faites dans le cas de systèmes cycliques de la série du norbornane (bicyclo [2.2.1] octane), accordant une plus grande stabilité aux isomères substitués sur la face exo qu'à ceux substitués sur la face endo ; ainsi l'équilibration thermique du dicyclopentadiène endo conduit à l'isomère exo, 29b (49) :

(×) L'appellation endo et exo est en rapport avec la présence dans les molécules de sécurinine et phyllochrysine d'un système bicyclique [3.2.1] formé par les cycles B et C.



29a 29b

La conformation Ia de la sécurinine, décelée par spectroscopie UV, correspond certainement à la conformation la plus stable (conformation "cis exo") et de ce fait, doit représenter la conformation préférentielle de la molécule. L'inéquivalence très prononcée des protons 10α et 10β sur le spectre de RMN de la sécurinine semble indiquer une certaine rigidité du cycle pipéridinique A de la molécule (×).

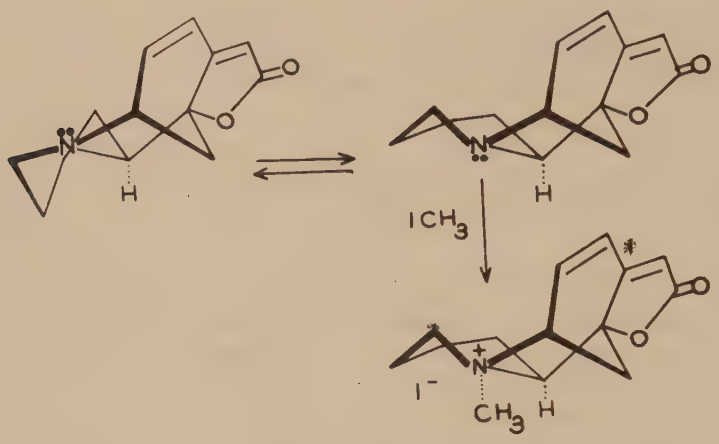
Il est remarquable de constater que la phyllochrysine adopte une conformation "trans" pour laquelle nous pouvons envisager une stabilité nettement inférieure à la conformation "cis". L'action de l'iodure de méthyle sur la phyllochrysine conduit à un iodométhylate unique auquel l'analyse cristallographique à l'aide des rayons X permet d'attribuer la fusion cis des cycles A et B; ce résultat ne permet pas de déduire une condlusion concernant la conformation de la base avant quaternarisation (50); on peut affirmer cependant qu'il doit exister un équilibre entre la conformation "trans" et la conformation "cis", cette

---

(×) Il est difficile de préciser la conformation adoptée par le cycle A; on peut ramarquer qu'une forme "bateau" paraît bien adpatée car elle n'entraîne pas de déformation des angles dièdre à la jonction des cycles A et B : l'angle dièdre 0° du cycle pipéridinique bateau et l'angle dièdre 0° du système bicyclo [3.2.1] octane peuvent être juxtaposés sans aucune altération si on adopte la fusion cis des cycles A et B. L'étude cristallographique par les rayons X de l'iodométhylate de phyllochrysine (10) et du bromhydrate de sécurinine (14) établit la forme bateau pour le cycle A, la fusion des cycles A et B étant cis dans les deux cas.

"bateau" bicyclo [3.2.1] octane

cette dernière réagissant de façon préférentielle (ou exclusive) avec l'iodure de méthyle.



Il se peut que la conformation "trans" ne soit pas très défavorisée du point de vue énergétique, par suite de l'existence de la conjugaison homoallylique entre l'azote et le système diénique conjugué, constituant un facteur de stabilisation de la molécule de phyllochrysine dans l'enchaînement trans des cycles A et B.

L'examen du spectre UV ne permet pas d'affirmer si la bande secondaire est le résultat d'une intéraction entre l'azote et le système diénique secondaire à l'état fondamental ou à l'état excité. Le spectre de RMN suggère que cette intéraction est présente à l'état fondamental; en effet, on constate sur les spectres de RMN de la sécurinine et de la phyllochrysine une différence entre ces deux molécules portant sur les déplacements chimiques des protons éthyléniques 6 et 7; cette distinction disparaît sur les spectres des bromhydrates et des iodométhylates de ces deux alcaloïdes qui présentent pour la partie éthylénique un spectre pratiquement identique caractéristique de l'enchaînement diénique isolé (voir Tableau VIII).

	H_6	H_7	H_4
sécurinine	6,59	6,41	5,54
phyllochrysine	6,65	6,84	5,74
(spectres en solution $CDCl_3$; réf. TMS)			
iodométhylate de sécurinine	2,60	2,14	1,50
iodométhylate de phyllochrysine	2,54	2,07	1,53
bromhydrate de phyllochrysine	2,54	2,06	1,53
(spectres en solution D_2O; réf. H_2O)			

TABLEAU VIII

b) Courbes de dichroïsme circulaire à température variable

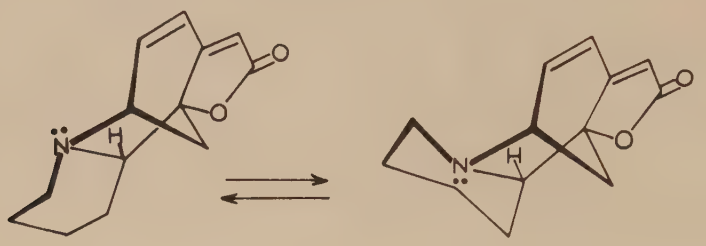
La bande d'absorption secondaire des spectres UV de la sécurinine et de la phyllochrysine est douée d'activité optique; la courbe de dichroïsme circulaire présente dans la région de 300 à 400 mμ un effet Cotton intense qui disparaît par acidification.

Il était intéressant d'étudier le comportement de cet effet Cotton sous l'influence de la température pour préciser l'existence d'un équilibre conformationnel au niveau de l'atome d'azote.

Dans le cas de la sécurinine, l'effet Cotton à faible longueur d'onde subit une modification importante de l'intensité qui ne se manifeste pas sur les autres parties de la courbe; l'équilibre entre la forme "cis" Ia (forte intensité de l'effet Cotton) et de la forme "trans" Ia' [effet Cotton d'intensité nulle (×)] permet d'expliquer le comportement de l'effet Cotton dont l'intensité croît lorsque la température s'abaisse; à basse tem-

(×) La conformation "trans" ne donne pas lieu à une intéraction entre le doublet de l'azote et le système conjugué et de ce fait, elle ne doit pas présenter d'effet Cotton, comme dans le cas du chlorhydrate de sécurinine.

pérature (-192°), on peut envisager une stabilisation de la molécule sous la forme "cis", présentant une intensité maximum pour l'effet Cotton associé à cette conformation.



Ia Ia'

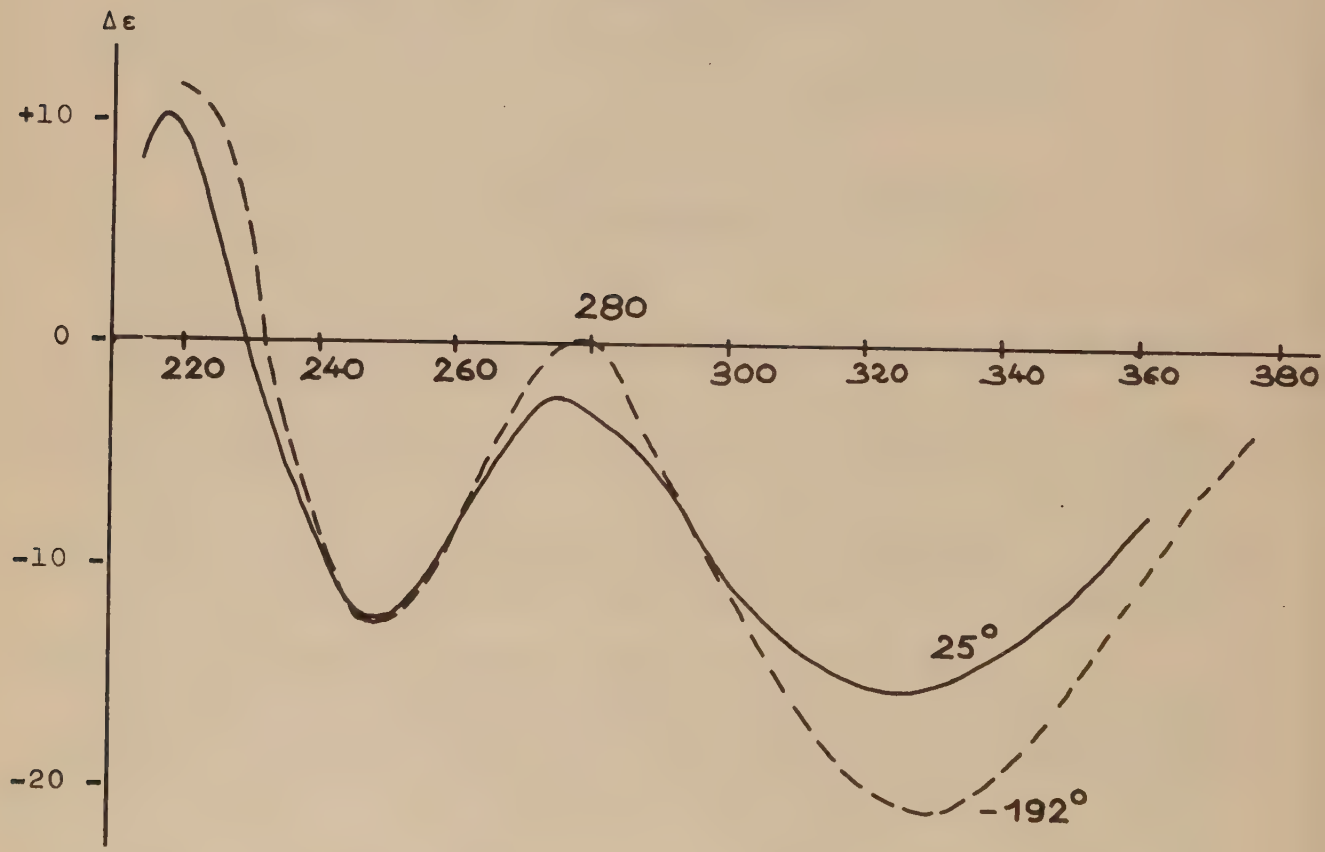


Figure II.17

Courbes de dichroïsme circulaire de la sécurinine à température variable (solvant : éther - pentane - alcool).

c) Vitesses d'iodométhylation de la sécurinine et de la phyllochrysine

La mesure de la vitesse d'iodométhylation d'une amine tertiaire peut refléter le degré d'encombrement de la molécule au niveau de l'azote; ainsi SHAMMA et coll. (51,52) ont pu caractériser les différentes configurations des alcaloïdes de la série "yohimbine" et "hétéroyohimbine" par les constantes de vitesse de l'iodométhylation de ces molécules (l'emploi d'un grand excès d'iodure de méthyle confère à l'iodométhylation le caractère d'une réaction du pseudo-premier ordre, caractérisée par la constante de vitesse k en sec-1).

La sécurinine et la phyllochrysine en solution dans l'acétonitrile (×) présentent vis-à-vis de l'iodure de méthyle une différence de réactivité assez marquée :

$$\text{sécurinine} \quad k = 1,8 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$$

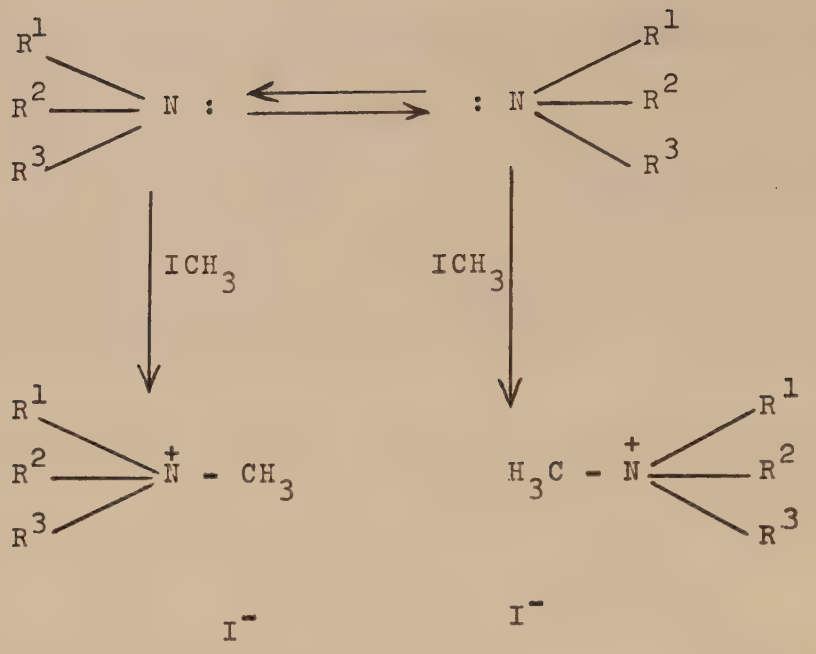
$$\text{phyllochrysine} \quad k = 46,7 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$$

Il semblait possible d'utiliser ces résultats en vue d'établir la configuration relative des deux alcaloïdes (53); un examen approfondi du phénomène a montré que la différence de réactivité est compatible avec les structures 1a et 1c de ces deux alcaloïdes, mais que la démarche inverse tendant à établir la configuration à partir des données cinétiques de l'iodométhylation, ne peut pas constituer une méthode sûre.

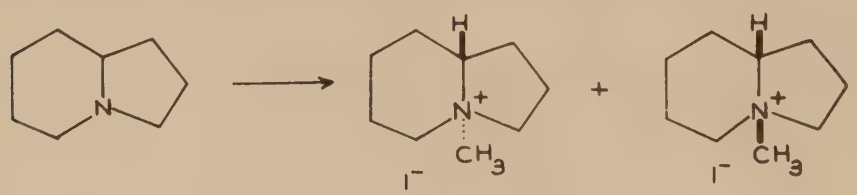
Dans le cas d'une molécule qui peut adopter plusieurs conformations, la réactivité chimique globale est la somme des contributions de chaque conformation susceptible de réagir.

Le cas de la méthylation d'une amine tertiaire par l'iodure de méthyle est intéressant à considérer car la présence de deux conformations en équilibre résultant de l'inversion de la configuration de l'azote trigonal, peut conduire à un produit formé par deux iodométhylates distincts diastéréoisomères.

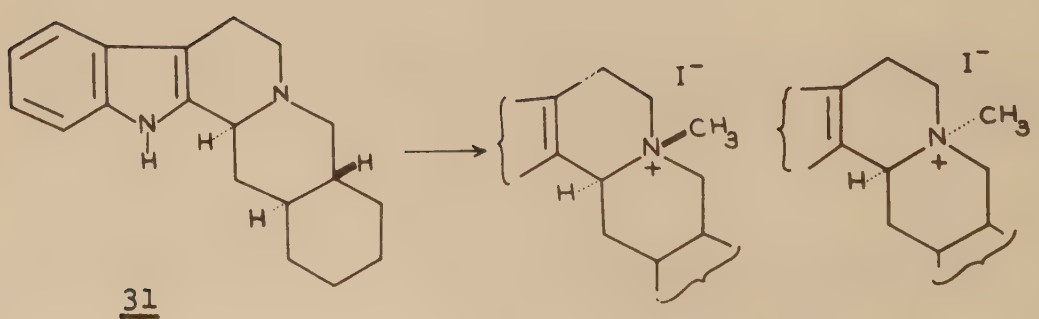
(×) L'acétonitrile s'avère un bon solvant permettant de suivre la cinétique de la réaction par conductimétrie.



Il est connu que l'iodométhylation de l'indolizidine 30 (54), du yohimbane 31 (55), pour ne citer que ces exemples, fournit deux iodométhylates.



30

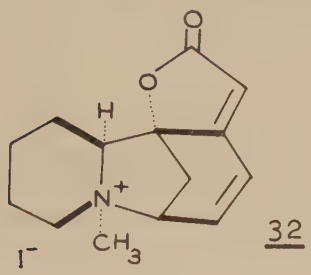


31

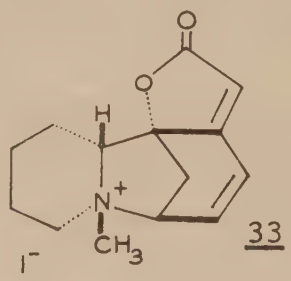
L'iodométhylation de la sécurinine et de la phyllochrysine conduit, dans les deux cas, à un iodométhylate unique, indiquant qu'une seule conformation est susceptible de réagir avec l'iodure de méthyle.

Dans le cas de la phyllochrysine, l'approche du réactif doit se faire par la face exo de la molécule pour conduire à l'iodométhylate 32 présentant la fusion cis des cycles A et B (résultat de l'analyse cristallographique à l'aide des rayons X, réf. 10); celui-ci résulte de l'action de l'iodure de méthyle sur la conformation "cis" de la phyllochrysine.

Il est très probable que l'iodométhylate de sécurinine présente aussi l'enchaînement A/B cis, formule 33, dérivant de l'action de l'iodure de méthyle sur la conformation préférentielle de cette molécule (conformation "cis" Ia) (×).



32



33

(×) Iodométhylate de sécurinine 33.

La configuration de cette molécule au niveau de l'atome d'azote n'est pas connue avec certitude, aucune analyse cristallographique n'ayant été effectuée.
La stabilité "géométrique" de la configuration présentant la fusion cis des cycles A et B, conduit à considérer la forme 33 comme la plus probable pour représenter l'iodométhylate de sécurinine.

L'étude comparative des spectres de RMN des iodométhylates de sécurinine et de phyllochrysine indique une différence très nette ($\Delta\delta$=0,30 ppm) entre les positions du groupement N-CH_3 de ces deux molécules qui peut s'expliquer par des positions distinctes de ce groupement par rapport à la double liaison 6,7; ceci conduit à attribuer la position endo au méthyle de l'iodométhylate de sécurinine contrairement à l'iodométhylate de phyllochrysine pour lequel il occupe la position exo. L'influence de la double liaison sur le déplacement chimique des deux méthyles doit être assez analogue à celle exercée sur les protons 15α et 15β:on doit donc s'attendre à ce que le N-CH_3 endo apparaisse pour une valeur supérieure du champ magnétique à celle de son homologue exo, de la même façon que le proton 15α résonne à champ plus fort que le proton 15β;ceci est vérifié expérimentalement :

iodométhylate de sécurinine	- 1, 55 ppm
iodométhylate de phyllochrysine	- 1,25 ppm

(solvant D_2O; référence H_2O).

La différence entre les vitesses d'iodométhylation de la sécurinine et de la phyllochrysine peut être interprétée en observant que pour la phyllochrysine l'approche du réactif se fait par la face exo de la molécule et que de ce fait elle est plus favorable que dans le cas de la sécurinine où elle a lieu suivant la face endo plus encombrée.

Une preuve expérimentale, indiquant que la face endo des molécules de sécurinine et de phyllochrysine est moins accessible que face exo, est apportée par la deutériation catalytique de la double liaison 6,7, au cours de laquelle l'introduction du deutérium se fait exclusivement sur la face exo.

La deutériation catalytique de la sécurinine et de la phyllochrysine conduit aux dérivés dideutériés 34a et 34c; la configuration des carbones asymétriques 6 et 7 a été établie à l'aide de la RMN (figure II.18).

La comparaison des spectres de RMN des dérivés dideutériés 34a et et des dérivés dihydrogénés 35a, 35c, montre que l'introduction de deutérium en position 6 et 7 entraîne une simplification des signaux de résonance des protons 4 et 8 (suppression de certains couplages) et fournit une meilleure résolution du signal du proton 15α :

- le proton 4 apparaît sous forme d'un doublet bien résolu (dideutério-6,7 sécurinine, δ = 5,54 ppm et $|J|$ = 2,5 Hz; dideutério-6,7 phyllochrysine, δ = 5,66 ppm et $|J|$ = 2,5 Hz) résultant du couplage allylique avec le proton en 6; la valeur élevée de ce couplage indique que le proton 6 occupe une position nettement hors du plan de la double liaison 4,5; si l'on suppose que le cycle C adopte la conformation "chaise" la plus probable, le proton 6 doit correspondre à l'hydrogène axial, perpendiculaire au plan de la double liaison; le deutérium en position 6 occupe donc la position équatoriale sur la face exo de la molécule.

La configuration du carbone 7 doit correspondre à la même position de l'atome de deutérium sur la face exo, la deutériation catalytique correspondant à un mécanisme d'addition cis.

- la configuration du carbone 7 a pu être établie de façon indépendante; pour les deux molécules dideutériées, le signal du proton 15α, quadruplet doublé, fait intervenir un couplage de faible amplitude (^{4}J (1,5 Hz environ) qu'il est légitime d'attribuer à un couplage ^{4}J entre les protons 15α et le proton 7 (×); l'applicatio

(×) La nature de ce couplage apparaît analogue à celle du couplage entre le proton 15 et le proton 7 des molécules de sécurinine de phyllochrysine.

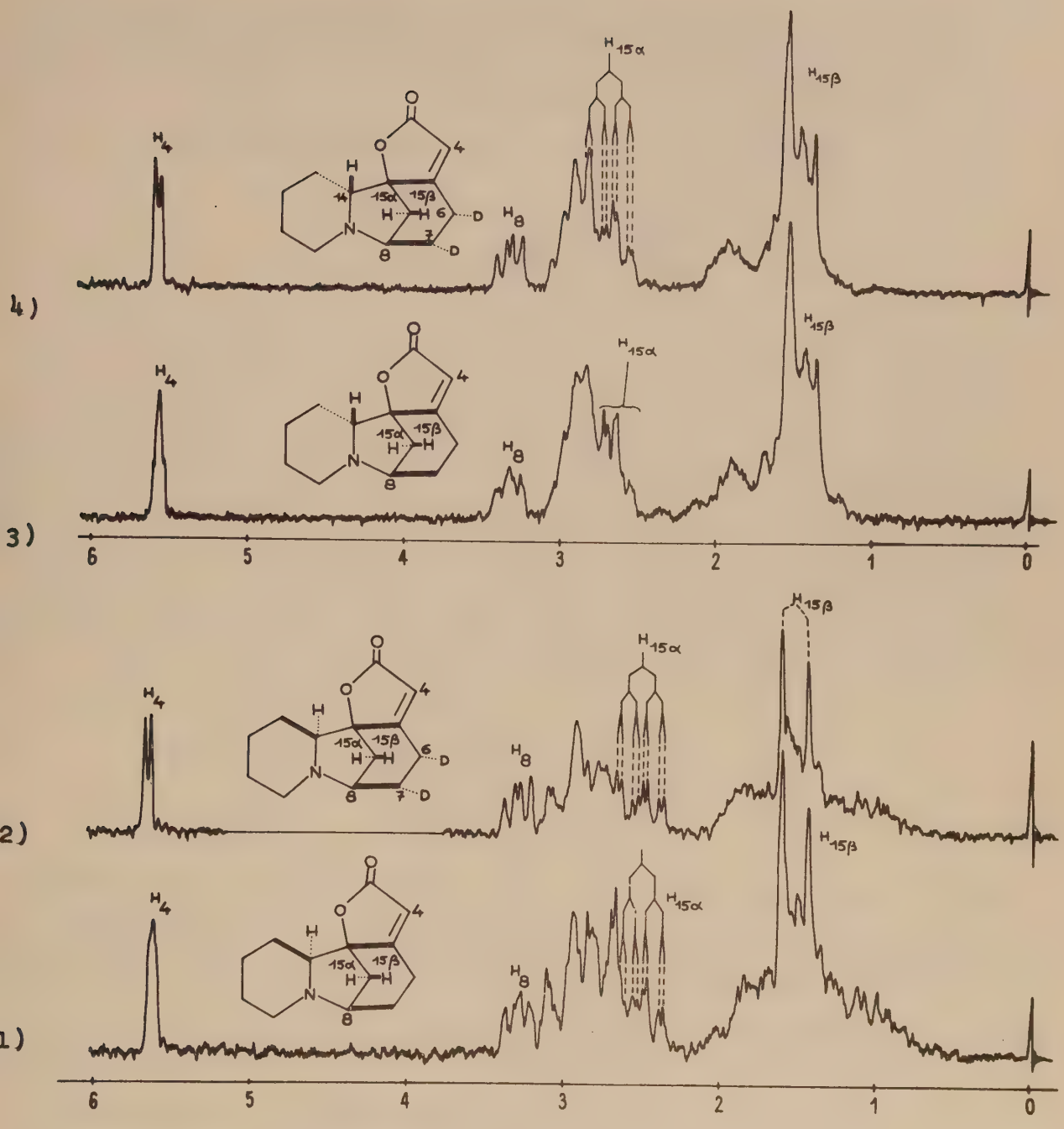
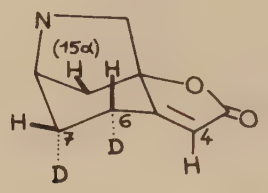


Figure II.18 Spectres de RMN (60 MHz; $CDCl_3$) :

1) dihydrophyllochrysine 35c
2) dideutériophyllochrysine 34c
3) dihydrosécurinine 35a
4) dideutériosécurinine 34a

de la règle en M (56) à ce type de couplage, laisse prévoir pour les deux protons couplés une position équatoriale sur le cycle C, ce qui permet d'attribuer au deutérium en 7 une position axiale sur la face exo.



C H A P I T R E III

III. ETUDE DES COURBES DE DICHROÏSME CIRCULAIRE DES ALCALOÏDES DE LA SERIE "SECURININE"

La sécurinine et la phyllocrhysine sont caractérisées par des aleurs très élevées au pouvoir rotatoire; l'origine de cette activité optique doit être reliée à l'absorption de ces deux molécules dans le proche UV. Les courbes de dichroïsme circulaire de la écurinine (figure III.1) et la phyllochrysine (figure III.2) mettent en évidence plusieurs effets Cotton de très forte intensité ans la région de 190 à 400 mμ;deux d'entre eux centrés respectiement à 300-340 mμ (effet Cotton A) et 250-255 mμ (effet Cotton B) eprésentent l'absorption dichroïque associée avec les deux bandes ssentielles des spectres UV (bandes A et B); un troisième effet otton C à plus faible longueur d'onde, λ < 220 mμ, doit être assoié avec une absorption décelable sur les spectres UV de la sécurine et de la phyllochrysine en solution dans l'hexane (figure III.3).

a valeur du pouvoir rotatoire

sécurinine	chloroforme	-1150°
	méthanol	-1040°
phyllochrysine	chloroforme	-1250°
	méthanol	-1004°

st déterminée essentiellement par la présence de l'effet Cotton A :

la diminution de la valeur du pouvoir rotatoire par passage d'un olvant aprotique à un solvant protique est liée au déplacement hypochrome que subit l'effet Cotton A sous l'influence des solvants;

les sels de sécurinine et de phyllochrysine présentent des valeurs u pouvoir rotatoire nettement inférieures à celles des alcaloïdes à 'état basique .

chlorhydrate de sécurinine	- 260° (Ethanol)
chlorhydrate de phyllochrysine	- 335° (Ethanol)

es courbes de dichroïsme circulaire des sels (chlorhydrates, bromydrates, iodométhylates) sont caractérisées par l'absence de l'effet Cotton A; on remarque d'autre part que la disparition de l'effet entraîne une augmentation très importante de l'intensité de l'effet ; nous verrons par la suite que ces deux effets Cotton correspondent à deux transitions électroniques ayant un niveau d'énergie en ommun, ce qui permet d'expliquer leur dépendance en intensité.

Dans le cas des sels, la valeur du pouvoir rotatoire est déterminée essentiellement par l'effet Cotton B, associé avec le chromophore γ-lactone α,β - γ,δ insaturée.

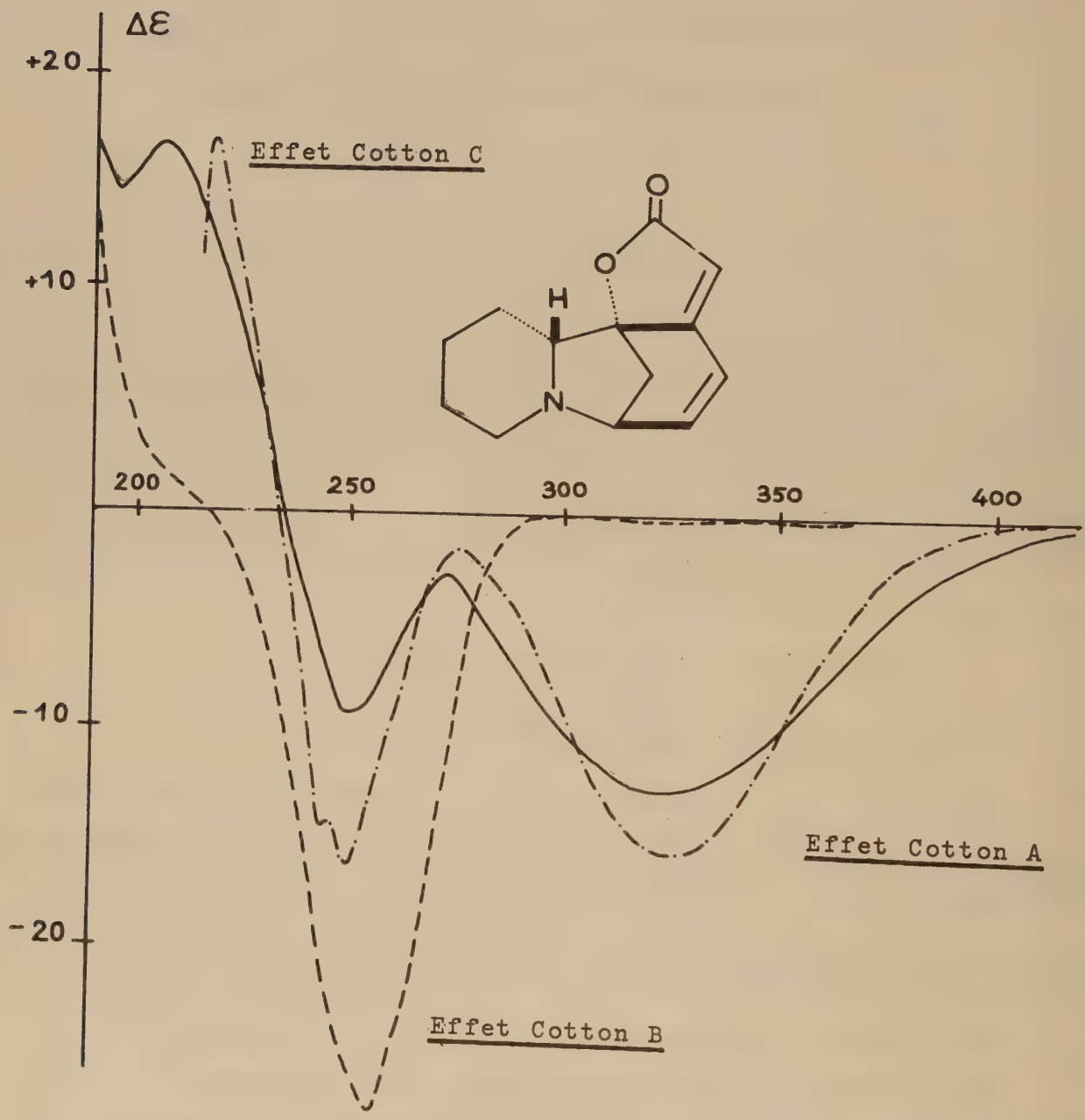


Figure III.1 Courbes de dichroïsme circulaire de la sécurinine

——— éthanol
-.-.- hexane
----- éthanol chlorhydrique

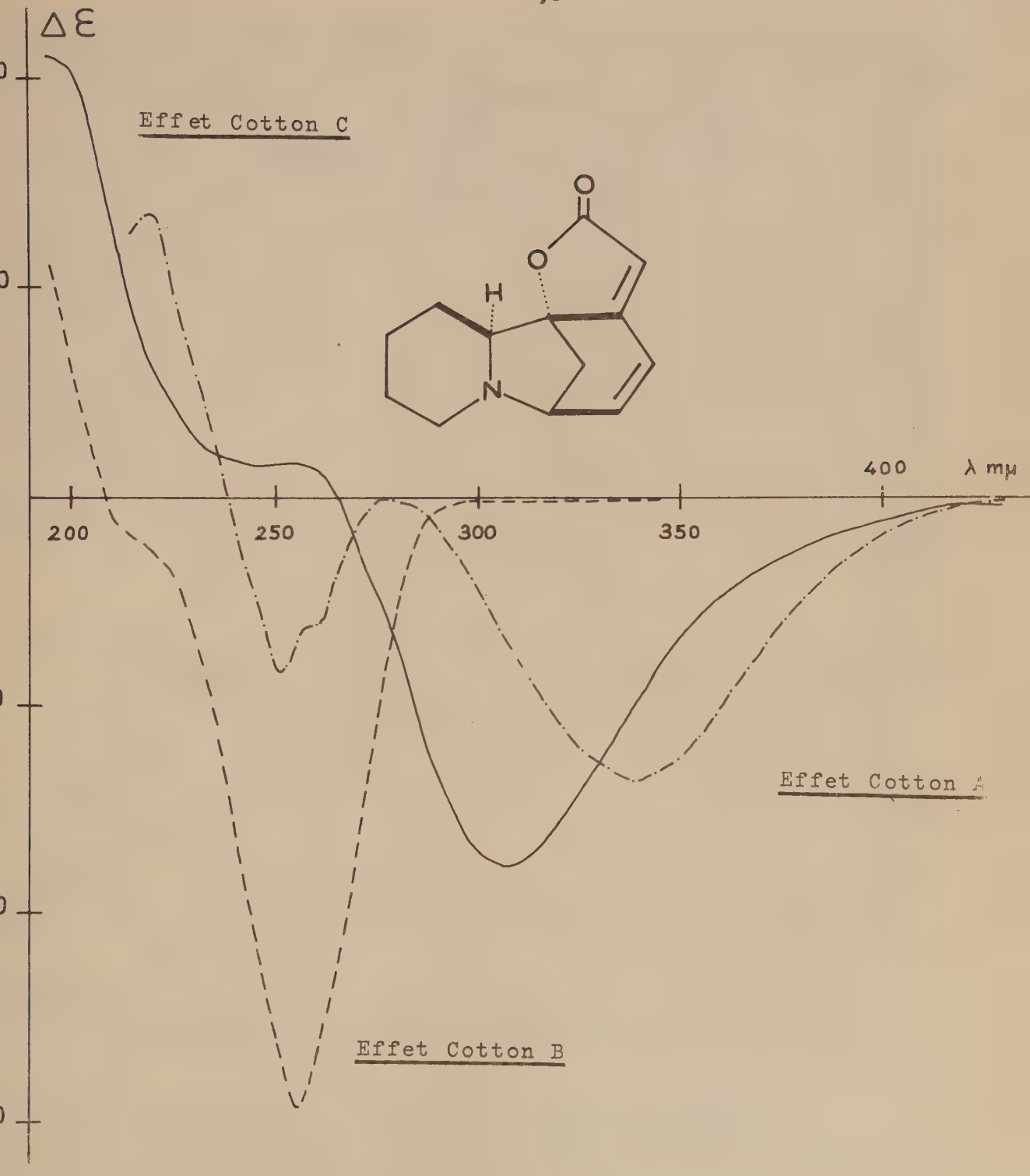


Figure III.2 Courbes de dichroïsme circulaire de la phyllochrysine

——— éthanol
-.-.- hexane
----- éthanol chlorhydrique

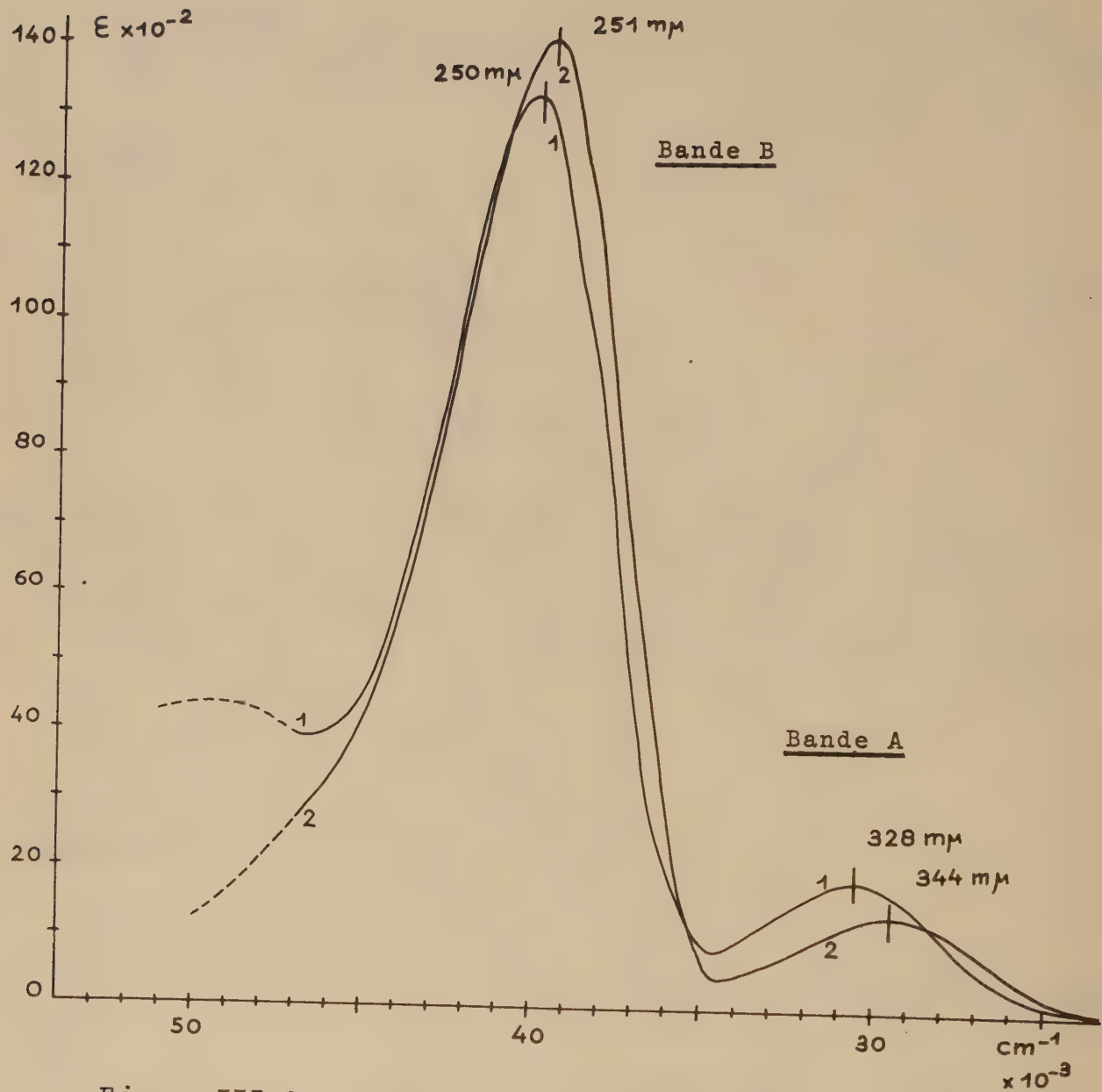


Figure III.3 Spectres UV de la sécurinine (1) et la phyllochrysine (2); solvant : hexane.

L'étude parallèle des spectres UV et des courbes de DC dans différents solvants a permis de préciser les corrélations qui existent entre les deux formes d'absorption, normale (Tableau I) et dichroïque (Tableau II).

		λ	ε	λ	ε
Sécurinine	EtOH	256	14100	323	1510
	Hexane	250,5 264(ep.)	13600 9450	328	1900
Bromhydrate sécurinine	EtOH	256	16600		
Phyllochrysine	EtOH	256	13800	308(ep.)	2200
	Hexane	251	13900	344	1350
Bromhydrate phyllochrysine	EtOH	256	17100		

Tableau I : Spectres UV de la sécurinine et de la phyllochrysine. La précision sur la lecture de λ est de l'ordre de ± 0,5 mμ; l'erreur maximum sur ε est de l'ordre de 5%; ep. = épaulement.

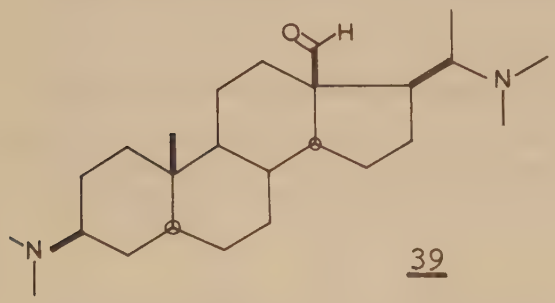
		λ_{max}	$\Delta\varepsilon_o$	[R]	λ	$\Delta\varepsilon_o$	[R]
Sécurinine	EtOH	250-252	- 9,2		324-325	-12,6	- 87
	Hexane	250	-16,2		326-327	-15,4	- 75
Bromhydrate sécurinine	EtOH	255	-19,4	-68			
Phyllochrysine	EtOH	256	+ 1,8		307	-17,8	-110
	Hexane	251	- 8,4		338	-13,8	- 75
Bromhydrate phyllochrysine	EtOH	255	-22,2	-77			

Tableau II : Caractéristiques des courbes de dichroïsme circulaire de la sécurinine et de la phyllochrysine.

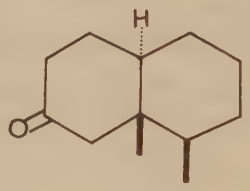
La valeur de la force rotatoire [R] a été obtenue par identification de la courbe de dichroïsme expérimentale à une courbe de Gauss (69).

La caractéristique essentielle des courbes de dichroïsme circulaire de la sécurinine et de la phyllochrysine réside dans la forte intensité des différents effets Cotton qui les composent.
On convient d'après MOSCOWITZ (70) de classer les chromophores des molécules douées d'activité optique en deux catégories qui se distinguent par l'intensité de l'effet Cotton qui leur est associé :

1) chromophore symétrique subissant une perturbation dissymétrique par effet de voisinage; l'effet Cotton associé est caractérisé par une valeur de la force rotatoire comprise entre 1 et 10 unités (×); l'exemple le plus classique de cette catégorie est le chromophore carbonyle : malouphylline 39, diméthyl-8β,9β trans décalone-2, 40, 71.



39

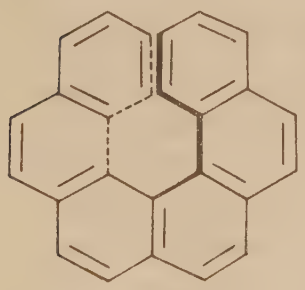


40

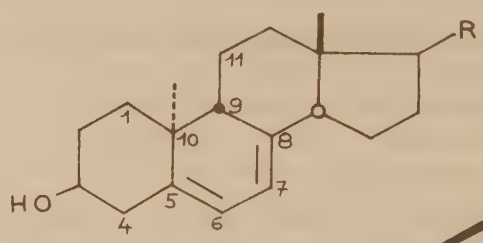
$[R_{310}]$ = +3,9 (dioxanne)

[R] = +5,1 (méthanol)

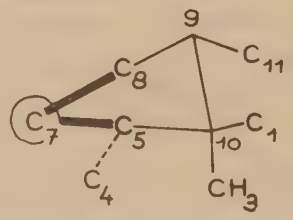
2) chromophore dissymétrique, caractérisé par une très forte intensité de l'effet Cotton associé (force rotatoire environ 10 fois supérieure à celle de la catégorie 1); exemples : hexahélicène 41 (71), système diénique conjugué présentant des doubles liaisons non coplanaires (72).



41



42



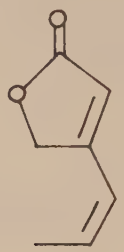
$[R_{260}]$ > +25

(×) Les unités utilisées sont celles correspondant à la force rotatoire réduite obtenue en multipliant par $1,08 \times 10^{40}$ la valeur de la force rotatoire en unités cgs (69).

Les valeurs des forces rotatoires pour la sécurinine et la phyllochrysine, comprises entre -70 et -100, suggèrent la présence dans ces deux molécules de chromophores dissymétriques.

I. EFFET COTTON B DANS LA REGION DE 250 mμ

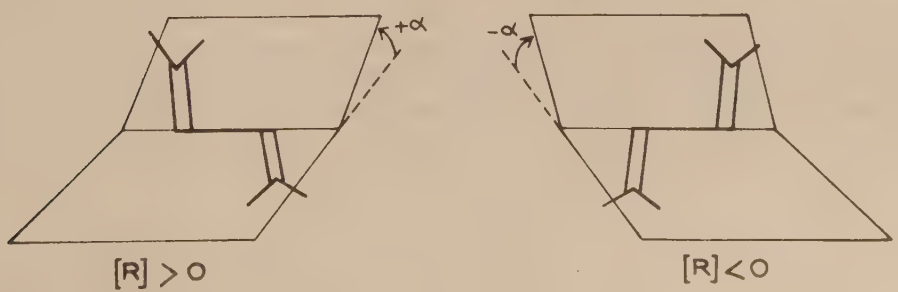
Cet effet est lié à la transition $\Pi \rightarrow \Pi^{\times}$ du chromophore buténolide conjugué avec une double liaison.



L'étude par dichroïsme circulaire de systèmes diéniques conjugués montre que la non coplanéarité des doubles liaisons, constituant un arrangement moléculaire dissymétrique, confère à la transition $\Pi \rightarrow \Pi^{\times}$ une activité optique très importante; l'effet Cotton observé au voisinage de l'absorption du chromophore diénique traduit en majeure partie l'orientation relative des doubles liaisons; le signe est alors déterminé par la chilarité du système :

1) Règle d'hélicité des diènes cisoïdes (72)

2) Règle d'hélicité des diènes transoïdes (73)



Dans le cas de la sécurinine et de la phyllochrysine, l'étude des modèles moléculaires montre que les doubles liaisons 4,5 et 6,7 ne sont pas coplanaires (figure III.4); l'analyse cristallographique de l'iodométhylate de phyllochrysine permet de préciser que l'angle dièdre des plans contenant les doubles liaisons est de -13° (10).

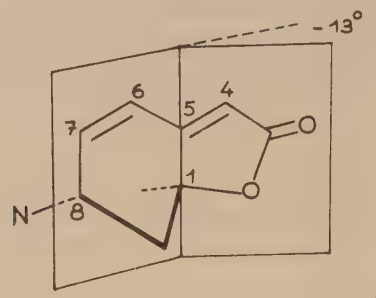


Figure III.4

Cette configuration moléculaire permet d'expliquer l'absorption dichroïque très intense présentée par la transition $\Pi \rightarrow \Pi^{x}$ du chromophore buténolide conjugué avec une double liaison; les résultats obtenus par HORII et coll. (66),

sécurinine	$\Delta\varepsilon_{250} = -24,4$	dioxanne
phyllochrysine	$\Delta\varepsilon_{240} = -23,3$	dioxanne

rendent compte de l'identité de configuration des deux alcaloïdes au voisinage du système diénique (carbones asymétriques 1 et 8); le signe négatif observé est en accord avec la règle d'hélicité des diènes conjugués transoïdes (73); cependant l'étude des courbes de dichroïsme circulaire dans différents solvants nous a montré que la bande à 250 mμ dépend en intensité et même en signe (phyllochrysine $\Delta\varepsilon_{256} = +1,8$; éthanol) de la nature du solvant (voir tableau II). Ce résultat n'est pas surprenant; en effet, l'examen des spectres UV montre que l'intensité de la bande principale à 250-256 mμ dépend de la présence sur le spectre de la bande secondaire à 300-340 mμ; l'effet est nettement visible lors de la suppression de cette bande secondaire (bromhydrate, iodométhylate,...) conduisant à une augmentation de l'intensité de la bande principale (ε=14000→ε=17000). L'emploi de solvants de nature différente devrait se traduire aussi par une variation de l'intensité des deux bandes; on ne constate pas expérimentalement de variation significative:

hexane (ε = 13600) éthanol (ε = 14100); par contre, les courbes de dichroïsme manifestent une très grande sensibilité à l'effet des solvants; on remarque que toute variation d'intensité de la bande de dichroïsme à 300-340 mμ se traduit par une variation inverse (××) de la bande à 250-256 mμ (Tableau II).

On pouvait donc s'attendre à ce que la disparition de l'effet Cotton A donne lieu à une courbe plus représentative du chromophore buténolide conjugué, caractéristique des molécules de sécurinine et de phyllochrysine; par conséquent, on devrait obtenir aussi bien pour la série "sécurinine" que pour la série "phyllochrysine" des courbes centrées vers 255 mμ, de même signe et d'intensités semblables; l'expérience vérifie cette hypothèse :

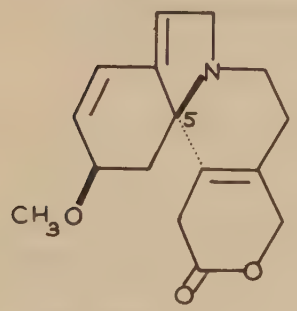
	$\Delta\varepsilon_{max}$	$[R_{255}]$
chlorhydrate sécurinine	- 27,0	- 93
chlorhydrate phyllochrysine	- 29,4	- 99
bromhydrate sécurinine	- 19,4	- 68
bromhydrate phyllochrysine	- 22,2	- 77
iodométhylate phyllochrysine	- 23,0	- 80

Tableau III

(×) L'intensité des bandes de dichroïsme est évaluée à l'aide de $\Delta\varepsilon_{max}$; une meilleure estimation de cette quantité consisterait à évaluer la force rotatoire de chaque bande, car la quantité $\Delta\varepsilon_{max}$ peut être une très mauvaise évaluation de l'intensité d'une bande appartenant à une courbe complexe formée par la superposition de plusieurs bandes. L'analyse complète des courbes expérimentales de la sécurinine et de la phyllochrysine en ses composantes élémentaires n'a pas été réalisée, le nombre total des composantes étant mal connu; la présence de plusieurs bandes à faible longueur d'onde doit déformer l'allure de la bande à 250mμ par simple superposition graphique : l'évaluation de la force rotatoire de cette bande est par conséquent difficile à obtenir; par contre, la bande à grande longueur d'onde est suffisamment "dégagée" pour pouvoir obtenir une valeur significative de la force rotatoire.

Le signe négatif commun à tous ces exemples est en accord avec les prévisions de la règle d'hélicité des diènes transoïdes; cependant cette coïncidence pourrait être fortuite, car les chromophores comparés ne sont pas de même nature (diène conjugué et buténolide conjugué); il est intéressant de comparer les exemples étudiés à celui de la β-erythroïdine 43 qui possède un chromophore diénique présentant une "torsion" comparable à celle de la sécurinine et de la phyllochrysine (figure III.5). WEISS et ZIFFER (73) ont proposé pour la β-erythroïdine la configuration 5R par application de la règle d'hélicité aux résultats expérimentaux de la dispersion rotatoire de cette molécule; cette conclusion s'est trouvée en désaccord avec les résultats de BOEKELHEIDE et WENZIGER (74), établissant la configuration absolue 5S par des corrélations chimiques et l'analyse cristallographique de cet alcaloïde.

La contradiction n'est peut être qu'apparente et ne correspond pas à une invalidation de la règle d'hélicité; il se peut que la β-erythroïdine présente sur sa courbe de dispersion rotatoire des complications dues à une intéraction possible entre l'azote et le système diénique, conduisant comme pour la sécurinine et la phyllochrysine à l'apparition d'un effet Cotton associé à cette intéraction.



43

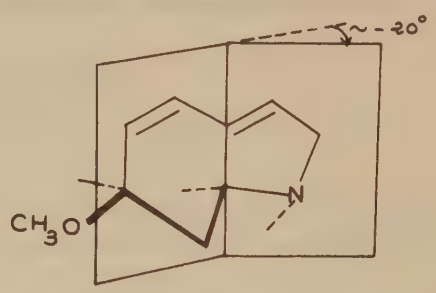


Figure III.5

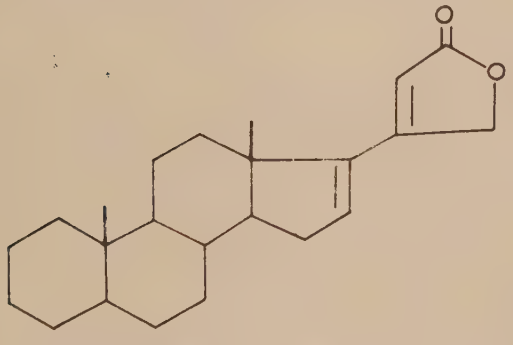
L'étude de l'activité optique de la β-erythroïdine 43 a été réalisée par WEISS et ZIFFER à l'aide de la dispersion rotatoire; on peut reprocher à cette étude l'emploi d'une méthode peu caractéristique de la contribution de chaque chromophore dans une molécule en contenant plusieurs; de plus, la forte absorption de ces chromophores interdit les mesures du pouvoir rotatoire au niveau des bandes d'absorption elles-mêmes; l'étude de la sécurinine et de la

phyllochrysine montre à cet égard la supériorité du dichroïsme circulaire qui a permis un enregistrement complet de l'absorption dichroïque dans la zone 190-400 mμ. Enfin, on peut reprocher à l'étude de la β-erythroïdine l'absence d'une analyse détaillée du spectre UV permettant de dire si la partie positive de la courbe de dispersion rotatoire entre 250 et 600 mμ correspond véritablement à l'effet Cotton associé à la transition $\Pi \rightarrow \Pi^{x}$ du système diénique.

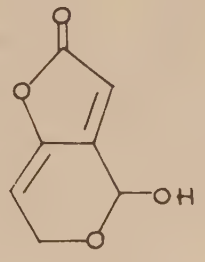
Il faut souligner que les résultats observés pour l'effet Cotton associé avec la transition $\Pi \rightarrow \Pi^{x}$ du chromophore γ-lactone α, β - γ, δ -insaturée vers 250 mμ représentent une manifestation particulière de ce chromophore rendu dissymétrique (non coplanéarité des doubles liaisons) par la tension de l'édifice moléculaire et ne sont certainement pas caractéristiques de ce même chromophore placé dans un autre contexte moléculaire; en particulier, la forte intensité de l'effet Cotton à 250-255 mμ doit être rattachée à la dissymétrie intrinsèque du chromophore.

Aucune étude, à notre connaissance, n'a porté sur le dichroïsme circulaire du chromophore γ-lactone α, β - γ, δ - insaturée qui devrait manifester une activité beaucoup plus faible dans le cas de la coplanéarité de tous les éléments du système conjugué; l'activité optique est alors suscitée par une perturbation indirecte due à l'effet d'un voisinage asymétrique.

L'examen des molécules possédant le même chromophore (cardénolides de formule 36), mais ne possédant pas de tension particulière capable de produire une déformation de ce chromophore, indique des valeurs du pouvoir rotatoire (λ=589mμ) nettement inférieures à celles observées dans le cas des chlorhydrates de sécurinine et de phyllochrysine (×).



36



37 $[\alpha]_D \sim 0$ (58)

(*) Les valeurs choisies sont celles des sels de ces deux alcaloïdes car dans le cas des bases libres la présence de l'effet Cotton A vers 330 mμ perturbe la contribution de la transition $\Pi \rightarrow \Pi^{x}$ à la valeur du pouvoir rotatoire.

L'étude de l'activité optique d'une molécule possédant le chromophore acide ou ester α,β insaturé a fait l'objet de quelques travaux récents (75,76) qui montrent la présence d'un effet Cotton associé avec la transition $n \rightarrow \Pi^x$ du chromophore O-CO-C=C dans la région de 240 à 260 mμ.

La transition $n \rightarrow \Pi^x$ du chromophore carbonyle se manifeste sur les spectres UV des acides et des esters par une très faible bande d'absorption dans la région de 200 à 220 mμ (59) : acide acétique λ=204, ε=41 ; acétate d'éthyle λ=204, ε=60.

La conjugaison avec une ou plusieurs doubles liaisons entraîne, comme dans le cas de la transition $n \rightarrow \Pi^x$ du carbonyle des cétones et des aldéhydes, un déplacement batochrome de la bande d'absorption.

Il existe cependant peu de données expérimentales relatives à l'étude de la transition $n \rightarrow \Pi^x$ des acides et des esters conjugués, la bande d'absorption correspondante étant dans la plupart des cas masquée par l'absorption principale très intense associée avec la transition $\Pi \rightarrow \Pi^x$; l'examen des spectres UV de l'acide crotonique (62,63), de l'acrylate d'éthyle (64) et de l'acide diméthyl-3,3 acrylique (75) permet de mettre en évidence des bandes de très faible intensité dans la région de 240 à 260 mμ pouvant correspondre à la transition $n \rightarrow \Pi^x$ du chromophore O-CO-C=C-.

L'extension de la conjugaison dans le cas du chromophore buténolide conjugué de la sécurinine et de la phyllochrysine devrait déplacer cette transition vers des longueurs d'onde plus élevées : λ ≈ 300 mμ; les spectres UV des deux alcaloïdes présentent entre 300 et 340 mμ une bande d'absorption difficilement compatible avec une transition $n \rightarrow \Pi^x$ à cause de la valeur élevée de l'intensité, ε = 1500 à 2000;de plus, cette bande apparaît liée à la présence d'un atome d'azote basique dans la molécule et nous avons déjà mentionné que la mobilisation du doublet libre de l'azote sous forme d'une liaison dans les dérivés tétrasubstitués sur l'azote entraîne la disparition de cette bande.

Nous avions pensé pouvoir étudier l'absorption de la transition $n \rightarrow \Pi^x$ du chromophore -C=C-C=C-COOR par suppression de la bande secondaire à grande longueur d'onde; on constate bien la persistance d'une bande de très faible intensité dans la même zone, mais celle-ci doit être attribuée à la présence d'une faible quantité de la base en équilibre avec son sel; en effet, l'intensité de cette bande est sensible à la concentration en acide minéral.

Les courbes de dichroïsme circulaire en milieu éthanol acide ne montrent pas d'absorption entre 290 et 350 mμ et ne permettent pas de déceler la transition $n \rightarrow \Pi^x$ (figures III.1 et III.2).

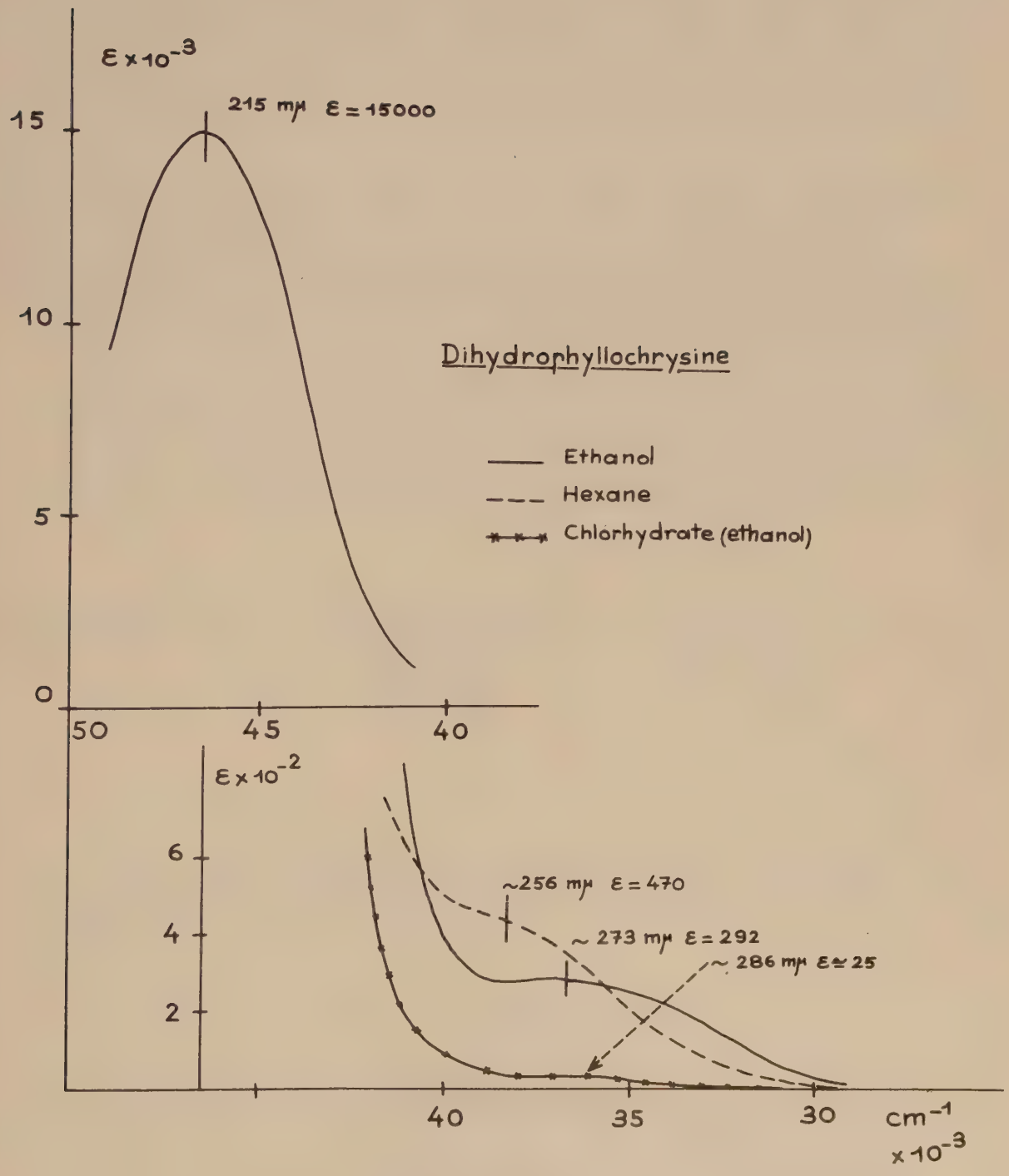


Figure III.6

Spectres UV de la dihydrophyllochrysine et du chlorhydrate de dihydrophyllochrysine.

Dans le cas des dérivés d'hydrogénation de la double liaison 6,7 (dihydrosécurinine 35a et dihydrophyllochrysine 35c on observe dans la région de 260 à 290 mμ des spectres UV u bande secondaire qui disparaît par acidification du milieu;

dihydrosécurinine λ_{ep} = 284 mμ ε = 140 (ethanol)

dihydrophyllochrysine λ_{max} = 273 mμ ε = 290 (ethanol)

λ_{ep} = 256 mμ ε = 470 hexane)

On doit penser, comme dans le cas de la sécurinine et la phyllochrysine, à une intéraction entre l'azote et le système buténolide; le spectre UV en milieu éthanol acide ne permet pas de mettre en évidence une bande dans la région 240-260 mμ (×) pouvant correspondre à la transition du chromophore buténolide.

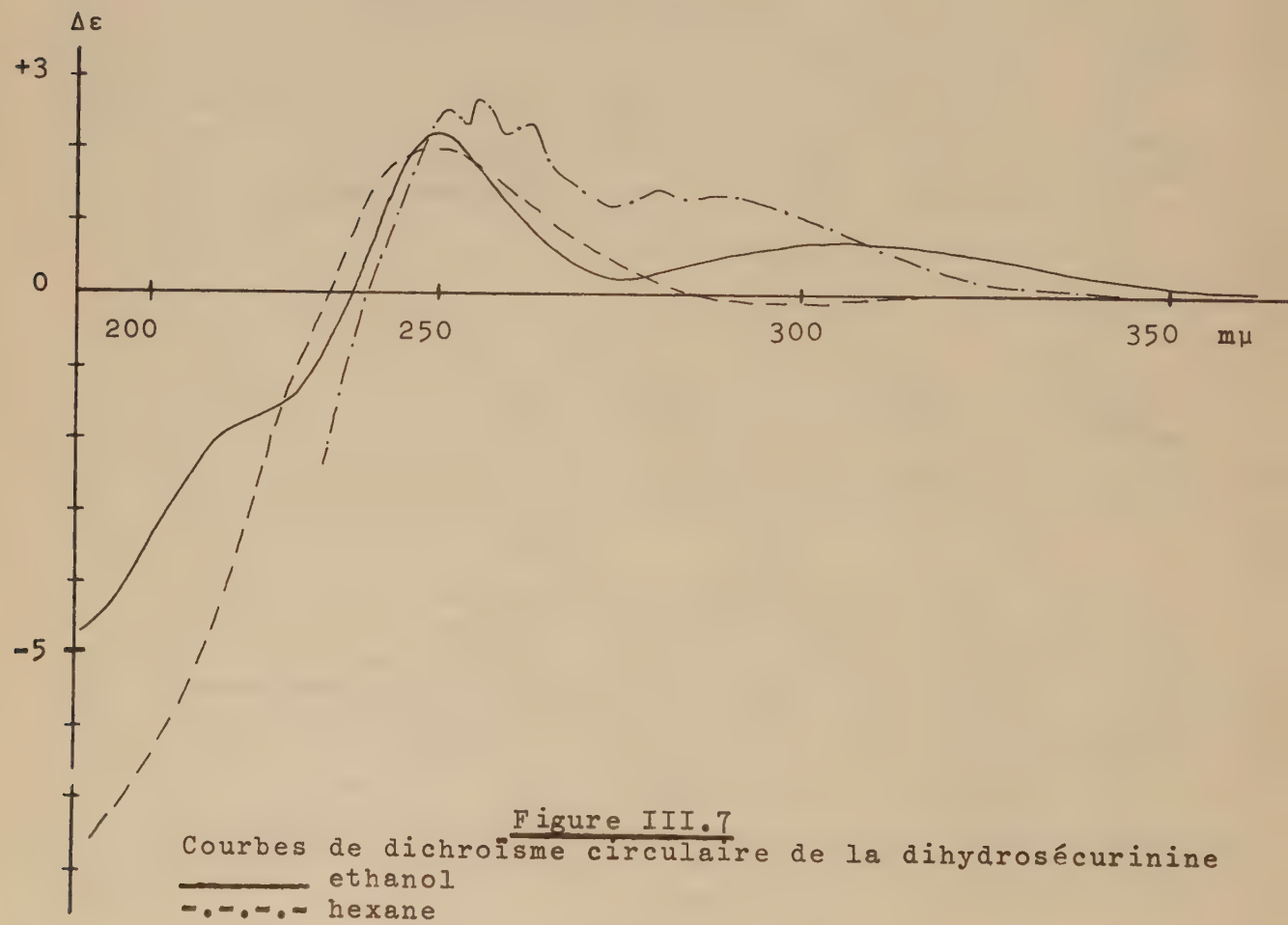


Figure III.7

Courbes de dichroïsme circulaire de la dihydrosécurinine

——— ethanol

-.-.-.- hexane

------- ethanol chlorhydrique

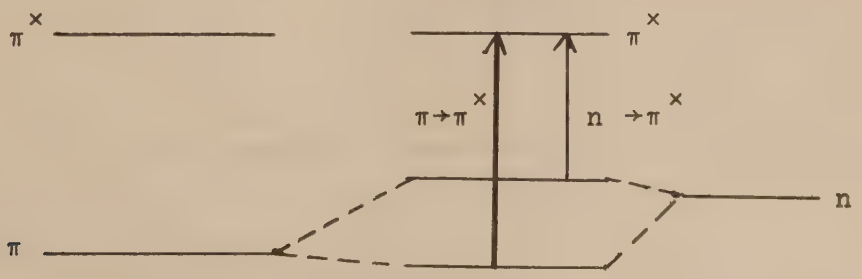
(×) Le résidu d'absorption vers 285 mμ (ε=25) sur le spectre UV du chlorhydrate de la dihydrophyllochrysine (fig. III.6) correspond certainement à la présence d'une petite quantité de base en équilibre avec le sel.

La courbe de DC de la dihydrosécurinine (figure III.7) présente vers 240 mμ une bande qui pourrait, par analogie avec les résultats de WEISS et ZIFFER (75) sur l'absorption dichroïque du chromophore -C=C-COOH, correspondre à la transition n → $\Pi^{\times}$ du chromophore buténolide; le passage d'un solvant aprotique (hexane, λ = 246 mμ) à un solvant protique (éthanol, λ = 240 mμ) se traduit par un déplacement hypsochrome.

II. EFFET COTTON A

La bande secondaire A à grande longueur d'onde sur les spectres UV de la sécurinine et de la phyllochrysine correspond d'après HORII (66) à une intéraction entre le doublet de l'azote et le système diénique; nous avons vu au chapitre II que l'intéraction entre l'azote et le chromophore buténolide conjugué s'interprète aisément en considérant la géométrie de ces molécules dans une conformation telle que le doublet de l'azote soit situé sur la face endo : cette disposition rapproche l'orbitale liante de l'azote des orbitales Π du système diénique.

On peut envisager la transition correspondant à la bande A comme le passage d'un électron de l'orbitale non liante de l'atome d'azote sur l'orbitale $\Pi^{\times}$ du système conjugué.



buténolide conjugué azote

Cette interprétation permet de rendre compte de l'influence mutuelle (intensité et position) des deux transitions $\Pi \rightarrow \Pi^{x}$ et $n \rightarrow \Pi^{x}$. La variation de la polarité des solvants entraîne un déplacement important de la bande A; le déplacement semble dépendre essentiellement de l'aptitude du solvant à former une liaison hydrogène: le passage de l'hexane à l'ethanol se traduit par un déplacement hypsochrome, comme dans le cas de la transition $n \rightarrow \Pi^{x}$ du chromophore C=O des aldéhydes et des cétones (65); on peut penser que l'état fondamental est stabilisé par formation d'une liaison hydrogène entre le solvant hydroxylé et le soluté par l'intermédiaire du doublet de l'azote; cependant l'amplitude du déplacement (hexane → éthanol aqueux) pour la sécurinine (8,5 kcal/mole) et la phyllochrysine (11,5 kcal/mole) correspond à une variation d'énergie importante (×) qui pourrait traduire une perturbation de l'énergie de l'état excité en plus de celle de l'état fondamental. Il faut remarquer d'autre part que l'effet des solvants est très différent pour les deux molécules : le passage de l'hexane à l'ethanol 95% s'accompagne d'une variation beaucoup plus importante pour la phyllochrysine ($\Delta\lambda$ = - 36 mμ) que pour la sécurinine ($\Delta\lambda$ = - 5 mμ) ce résultat pourrait traduire une différence d'aptitude des deux molécules à former une liaison hydrogène par l'intermédiaire du doublet de l'azote et il doit être comparé à la différence des vitesses d'iodométhylation des deux alcaloïdes (chapitre II).

Solvant	Sécurinine	Phyllochrysine
Hexane	328	344
Acétonitrile	333	342
Dioxanne	333 (66)	345 (66)
Tetrachlorure	332 (48)	342 (48)
Ethanol 95%	323	308
Ethanol-eau 1/1	300 (48)	299 (48)

TABLEAU IV

(×) Dans le cas de la molécule d'acétone on obtient les résultats suivants :

279 mμ (solvant : hexane)
264 mμ (solvant : eau)

Le déplacement observé correspond à une différence d'énergie de 5 kcal/mole, compatible avec une énergie de solvatation (65).

L'homoconjugaison entre l'azote et le système buténolide onjugué, constitue une intéraction dissymétrique, responsable de a forte intensité de l'effet Cotton A(300-340mμ): force rotatoire omprise entre -75 et -110.
a correspondance entre cet effet Cotton et la bande d'absorption ans la même région du spectre UV est établie sans ambiguité par les reuves suivantes :

- la suppression de l'homoconjugaison dans les dérivés tetra-ubstitués sur l'azote conduit à la disparition de l'effet Cotton ur la courbe de dichroïsme circulaire(bromhydrates,iodométhylates, oxydes) et de la bande d'absorption correspondante sur le spectre V.
- les changements de solvant se traduisent sur la courbe de dichroïsme circulaire par des variations analogues à celles obser-ées sur le spectre UV.

	solvant	λ_{max} UV	λ_{max} DC
Sécurinine	EtOH	322	324-325
	Hexane	328	326-327
Phyllochrysine	EtOH	308	307
	Hexane	314	338

TABLEAU V

Les spectres UV de la dihydrosécurinine et de la dihydrophyl-ochrysine (fig.III.6) présentent dans la région de 260-290 mμ une ande de faible amplitude qui disparaît par acidification.

. NAKANO et coll. (48) attribuent l'origine de cette bande à une nteraction transannulaire entre l'azote et le chromophore buténo-ide, comme dans le cas de la sécurinine ; la présence de cette ban-e secondaire a conduit ces auteurs à préciser que la conformation référentielle de la dihydrosécurinine doit correspondre à la fusion is des cycles A et B permettant l'intéraction entre les deux chro-ophores (doublet de l'azote sur la face endo). On doit remarquer ue la distance qui sépare l'atome d'azote du carbone 5 est diffici-ement compatible avec une intéraction transannulaire.

Récemment COOKSON et coll. ont décrit un nouveau type d'inter-ction entre chromophores (électrons p) non conjugués séparés par eux carbones d'hybridation sp^3: les deux chromophores A et B peuvent tre couplés mutuellement par l'intermédiaire de la liaison centra-e ; le couplage sera d'autant mieux assuré que le recouvrement es orbitales mises en jeu sera plus effectif ; par exemple pour

une cétone γ,δ insaturée, la configuration pour laquelle le plan 1,2,3 contenant la liaison C_2-C_1 est perpendiculaire aux deux plans parallèles A et B (figure III.8) contenant les deux doubles liaisons, assure le recouvrement maximum.

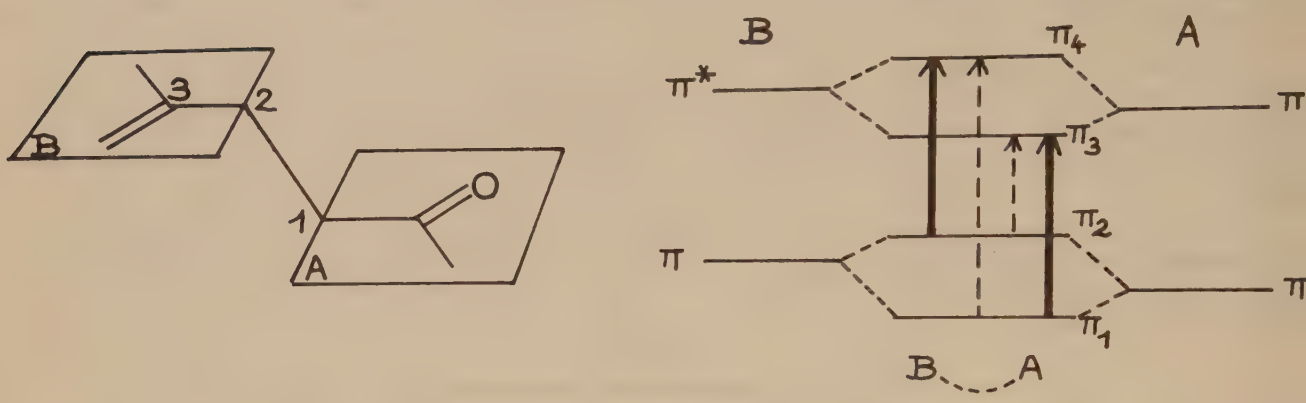
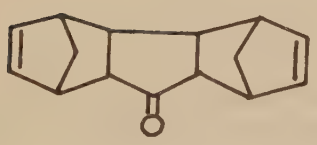


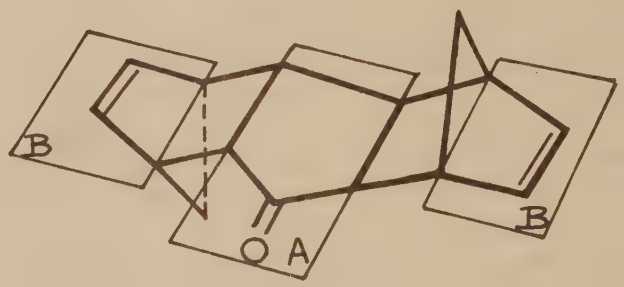
Figure III.8

L'étude des spectres UV d'une série de cétones cycliques de formule 27 montre que les dérivés ayant le cycle cyclopentanone en position exo par rapport au squelette bicyclo[2.2.1] heptène présentent une bande d'absorption vers 220-225 mμ à l'exclusion des dérivés endo ; la configuration exo correspond pratiquement à l'arrangement de la figure III.8:

endo,trans,endo	pas d'absorption
exo,trans,endo	221 mμ ε = 1410
exo,trans,exo	225 mμ ε = 2540



27



L'étude des spectres UV de molécules azotées du type

montre aussi la présence d'une bande supplémentaire traduisant le couplage entre les chromophores N et C=R par l'intermédiaire de la liaison C_1-C_2 ; cette bande apparaît lorsque l'orbitale π du chromophore C=R, l'orbitale σ de la liaison C_1-C_2 et le doublet de l'azote ont un plan de symétrie commun et ont des directions pratiquement parallèles.

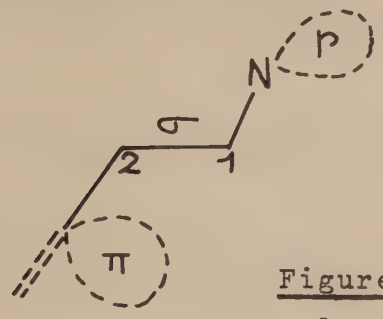
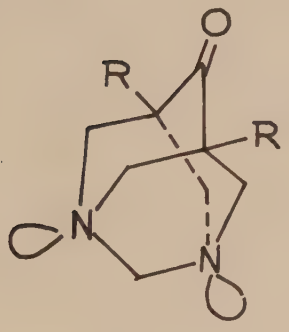
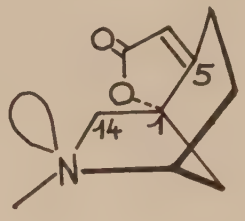


Figure III.9

exemple : diaazadamantone (47), λ_{max} = 262 ε = 3600 ; cette bande disparaît par acidification.





dihydrosécurinine

L'absorption observée sur les spectres UV de la dihydrosécurinine et de la dihydrophyllochrysine semble s'inscrire dans le cadre d'une telle intéraction, le couplage entre le chromophore buténolide et l'azote pouvant avoir lieu par l'intermédiaire de la liaison C_{14}-C_1.

La position de la bande d'absorption est sensible à la nature du solvant ; le passage d'un solvant non polaire (hexane) à un solvant polaire (éthanol, acétonitrile) se traduit par un déplacement batochrome : la variation semble dépendre essentiellement de la polarité du solvant et non pas de son aptitude à former une liaison hydrogène.

dihydrophyllochrysine	hexane	λ = 256 mμ , ε = 470 (inflexion)
	éthanol	λ_{max} = 273 mμ , ε = 292
	acétonitrile	λ_{max} = 270 mμ

L'étude par COOKSON et coll. [16] d'amino-cétones du type N-C-C-C= indique pour la bande de "couplage" un déplacement hypsochrome par passage de l'hexane à l'éthanol , il est encore prématuré de tirer des conclusions de l'effet des solvants sur une bande d'absorption de ce type, les mécanismes de cet effet pouvant être nombreux (solvatation par liaison hydrogène, perturbation des niveaux d'énergie par interaction dipolaire,...)

III. EFFET COTTON C A FAIBLE LONGUEUR D'ONDE : $\lambda < 220$ mμ

On observe sur les courbes de DC de la sécurinine et la phyllochrysine la présence d'un effet Cotton de forte intensité dans la région de 190 à 220 mμ qui présente les caractéristiques suivantes :

- la position du maximum dépend étroitement de la nature du solvant ; le passage de l'hexane à l'éthanol se traduit par un déplacement hypsochrome.

- cet effet Cotton n'est pas présent sur les courbes des chlorhydrates (disparition ou déplacement vers les faibles longueurs d'onde), ce qui suggère pour cet effet Cotton la participation de l'atome d'azote.

Il est connu que les amines présentent en UV une absorption dans la région de 200 mμ , attribuée à une transition $n \rightarrow \sigma^{x}$ (78) :

Et_2NH	193 mμ	ε = 2500 (hexane)	(79)
Et_2NH,ClH	185 mμ	(eau)	(79)
pipéridine	200 mμ	ε = 4000	(80)
N-méthylpipéridine	213 mμ	ε = 1600 (éther)	(81)
triméthylamine	199 mμ	ε = 3950 (hexane)	(82)

L'examen du spectre UV de la sécurinine dans l'hexane (fig. III.3) montre la présence d'une absorption à λ_{max} = 200 mμ, ε ≃ 4000 ; le spectre de la phyllochrysine effectué dans les mêmes conditions ne présente pas une absorption aussi caractéristique dans la région de 200 mμ, mais la dissymétrie de la courbe suggère la présence d'une bande d'absorption de plus faible intensité que pour la sécurinine.
Il semble donc que les caractéristiques des spectres UV et des courbes de dichroïsme circulaire de la sécurinine et de la phyllochrysine permettent de relier l'absorption dans la région de 200 mμ à la transition $n \rightarrow \sigma^{x}$ des amines. L'activité optique de cette transition pourrait s'expliquer par l'effet d'un voisinage asymétrique (carbones 8 et 14), mais aussi d'une façon plus déterminante par une dissymétrie locale dans le cas d'une conformation rigide de l'édifice moléculaire autour de l'atome d'azote qui constitue alors un centre d'asymétrie ; ceci est le cas des molécules de sécurinine et de phyllochrysine, qui adoptent une conformation privilégiée. Il serait intéressant d'établir à l'aide d'autres molécules azotées de structure appropriée la validité d'une telle hypothèse.

C H A P I T R E IV

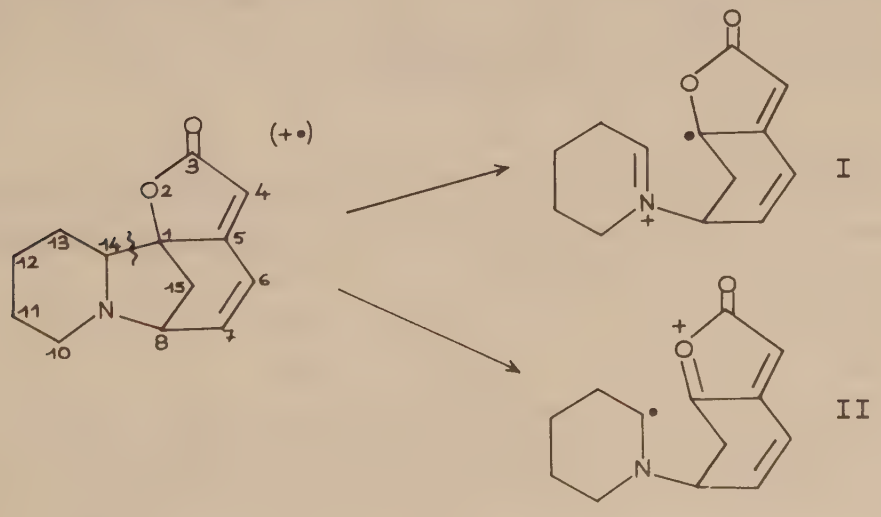
IV. ETUDE DES SPECTRES DE MASSE DE LA SECURININE ET DE SES DERIVES D'HYDROGENATION

A. SPECTRE DE MASSE DE LA SECURININE

Le spectre de masse de la sécurinine (×) est caractérisé par un nombre restreint de pics (figure IV.1), traduisant une fragmentation très orientée de la molécule; la présence de deux hétéroatomes, O et N, en position β l'un par rapport à l'autre, rend la liaison C_1-C_{14} fragile et il n'est pas surprenant de constater que la plupart des ions découlent de la rupture initiale de cette liaison.

JANOT, LONGEVIALLE et GOUTAREL ont montré par l'étude de certains exemples stéroïdiques que la fragmentation d'un β-amino-alcool était très orientée et consistait essentiellement en la rupture de la liaison en α des deux hétéroatomes (85).

Dans le cas de la sécurinine, la rupture de la liaison C_1-C_{14} peut conduire à une stabilisation de la charge soit sous forme d'un ion immonium I soit sous forme d'un ion oxonium II; cette rupture initiale permet d'expliquer la formation de tous les pics remarquables du spectre de masse de cette molécule.



(×) Son diastéréoisomère, la phyllochrysine, présente un spectre pratiquement identique : les différences observées portent uniquement sur l'intensité des pics.

On constate que les deux modes de rétention de la char
ont autant d'importance l'un que l'autre et conduisent prati
quement au même pourcentage de l'ionisation totale (×). La s
bilisation de la charge du côté oxygéné de la molécule, inh
bituelle dans le cas d'une molécule azotée, est certainement
favorisée par effet de mésomérie faisant intervenir le systè
buténolide conjugué avec une double liaison.

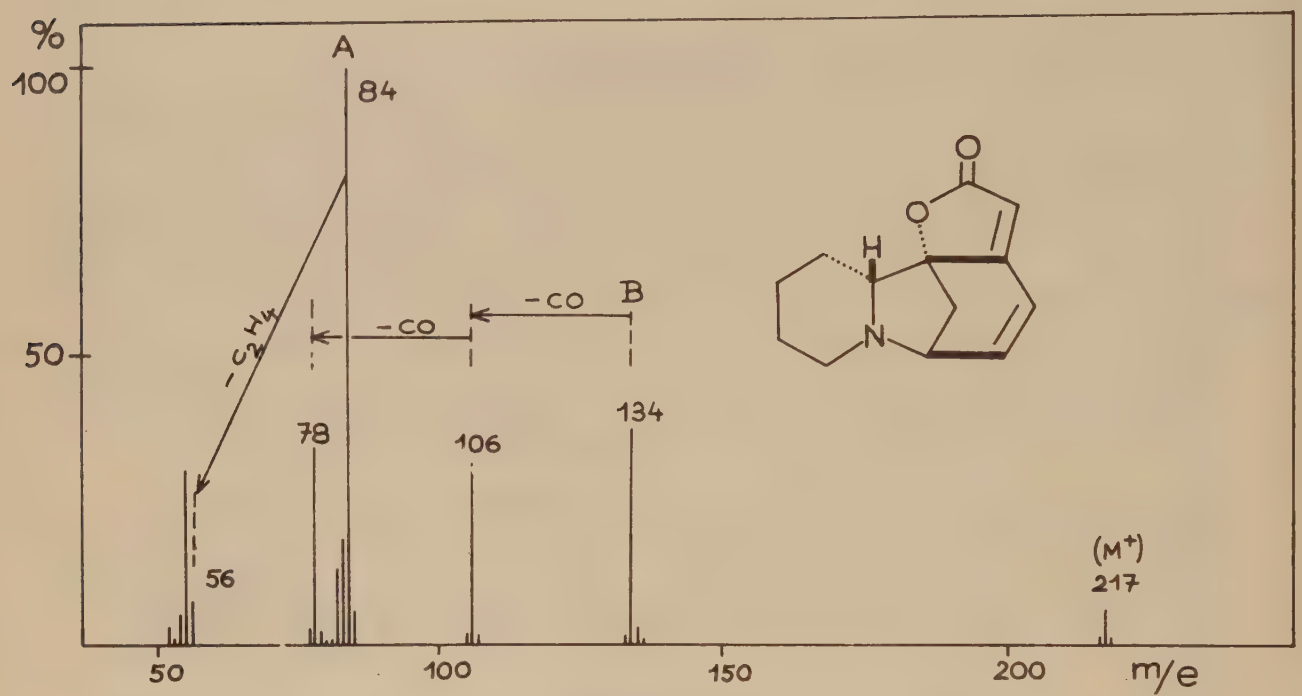


Figure IV.I
Spectre de masse de la sécurinine.

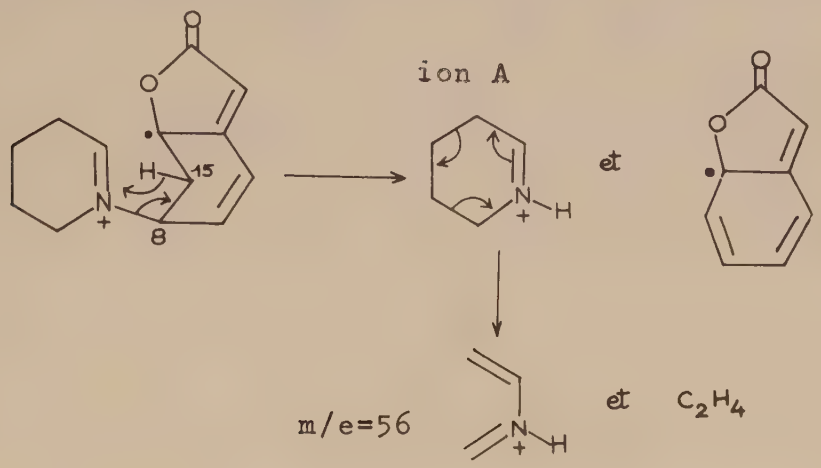
m/e		pourcentage par rapport au pic de base
217	pic moléculaire	6%
134	pic B	38%
106		32%
84	pic A (pic de base)	100% ($\%\sum_{50}$ = 32%)
78		34%
56		8%

TABLEAU I

(×) Ne sont compris dans cette évaluation que les pics remar
quables qui ont reçu une interprétation certaine.

Pic A et pics dérivés

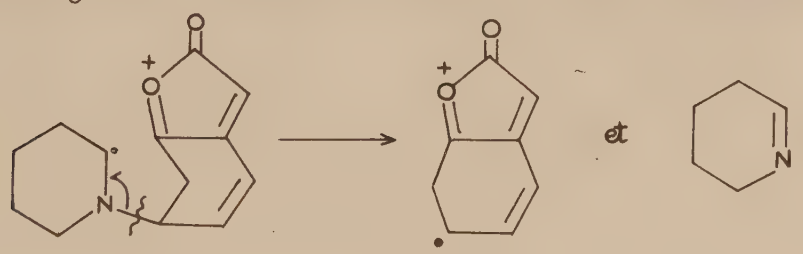
Le pic de base à m/e = 84 correspond à un ion de formule $C_5H_{10}N^+$ (haute résolution); il provient de l'ion I après perte du radical s'effectuant avec transfert d'un hydrogène du carbone 15 sur l'atome d'azote :



La fragmentation de l'ion A conduit à l'ion de masse 56 avec perte d'une molécule d'éthylène, selon un mécanisme de type "retro-Diels", comme le montre la présence du pic métastable à 37,5($m^{\times}_{calc.}$ = 37,33).

Pic B et pics dérivés

Le pic B à m/e = 134 correspond à un ion de formule $C_8H_6O_2^+$ (haute résolution); la rupture homolytique de la liaison $N-C_8$ de l'ion II conduit à l'ion radicalaire B :



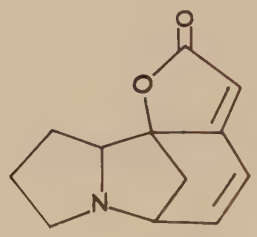
ion B

L'ion à m/e = 106 découle de B par perte d'oxyde de carbone (le pic métastable à 83,5-84,0 prouve la transition 134 → 106; $m^{\times}_{calc}$ = 83,85).

Une nouvelle perte d'oxyde de carbone fournit le pic à m/e=78 (la présence d'un pic métastable à 57,5 prouve la transition 106 ⟶ 78; $m^{\times}_{calc.} = 57,39$).

L'utilisation d'une plus faible énergie d'ionisation (12 eV) entraîne la disparition des pics à m/e=106 et m/e=78, ce qui est en accord avec la filiation de ces ions, formés à plus haute énergie à partir de l'ion B.

IKETOBUSIN et MATHIESON (86) ont décrit le spectre de masse d'un nouvel alcaloïde apparenté à la sécurinine, la norsécurinine; cet alcaloïde présente une masse moléculaire inférieure de 14 unités à celle de la sécurinine; il correspond à la formule 44 dans laquelle le cycle A est un cycle pyrrolidinique.

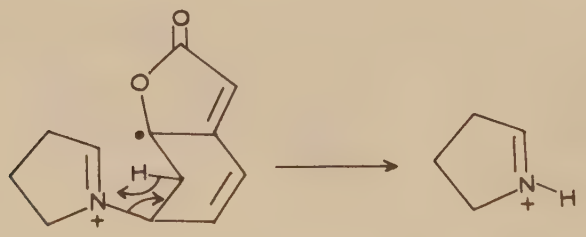


44

Le spectre de masse étudié par ces deux auteurs rend parfaitement compte de la strucutre 44 et permet de confirmer les mécanismes de fragmentation proposés pour la sécurinine :

- présence de l'ion B à m/e = 134 et des ions qui en dérivent à m/e = 106 et m/e = 78, traduisant l'identité des cycles C et D des deux alcaloïdes.

- la présence du cycla pyrrolidinique est établie par l'observation d'un pic à m/e = 70 correspondant à l'ion A, $C_4H_8N^+$



ion A (m/e=70)

B. DERIVES HYDROGENES DE LA SECURININE

Les spectres de masse de la dihydrosécurinine 35a et de la tetrahydrosécurinine 45 montrent par rapport à celui de la sécurinine un plus grand nombre de pics traduisant une plus grande diversité de la fragmentation de ces molécules.

Dans les deux cas l'ion A à m/e = 84 ne représente qu'un faible pourcentage de l'ionisation totale; les ions correspondant à la rupture II qui devraient conduire à des pics à m/e = 134 + n et 106 + n (n = 2 et n = 4) sont pratiquement absents des spectres des dérivés hydrogénés (×).

Les pics remarquables du spectre de masse de la dihydrosécurinine découlent de façon essentielle de la rupture de la liaison C_1-C_{14}, la perte du radical ayant lieu avec des rearrangements différents de ceux observés pour la sécurinine. Dans le cas de la tetrahydrosécurinine, la rupture de la liaison C_7-C_8 apparaît essentielle.

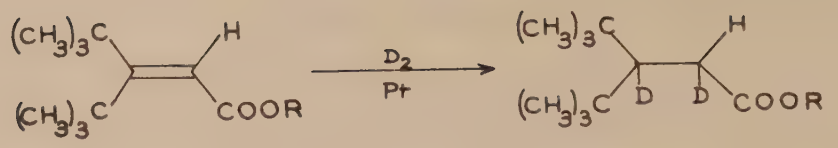
L'étude des spectres de masse de la dihydrosécurinine et de la tetrahydrosécurinine repose sur l'utilisation de deux techniques :

- emploi de la haute résolution pour établir la formule élémentaire de chaque ion étudié

- marquage isotopique à l'aide du deutérium. La présence dans la molécule de sécurinine de deux doubles liaisons (4,5 et 6,7) doit permettre en principe l'introduction d'atomes de deutérium sur les positions 4,5,6 et 7.

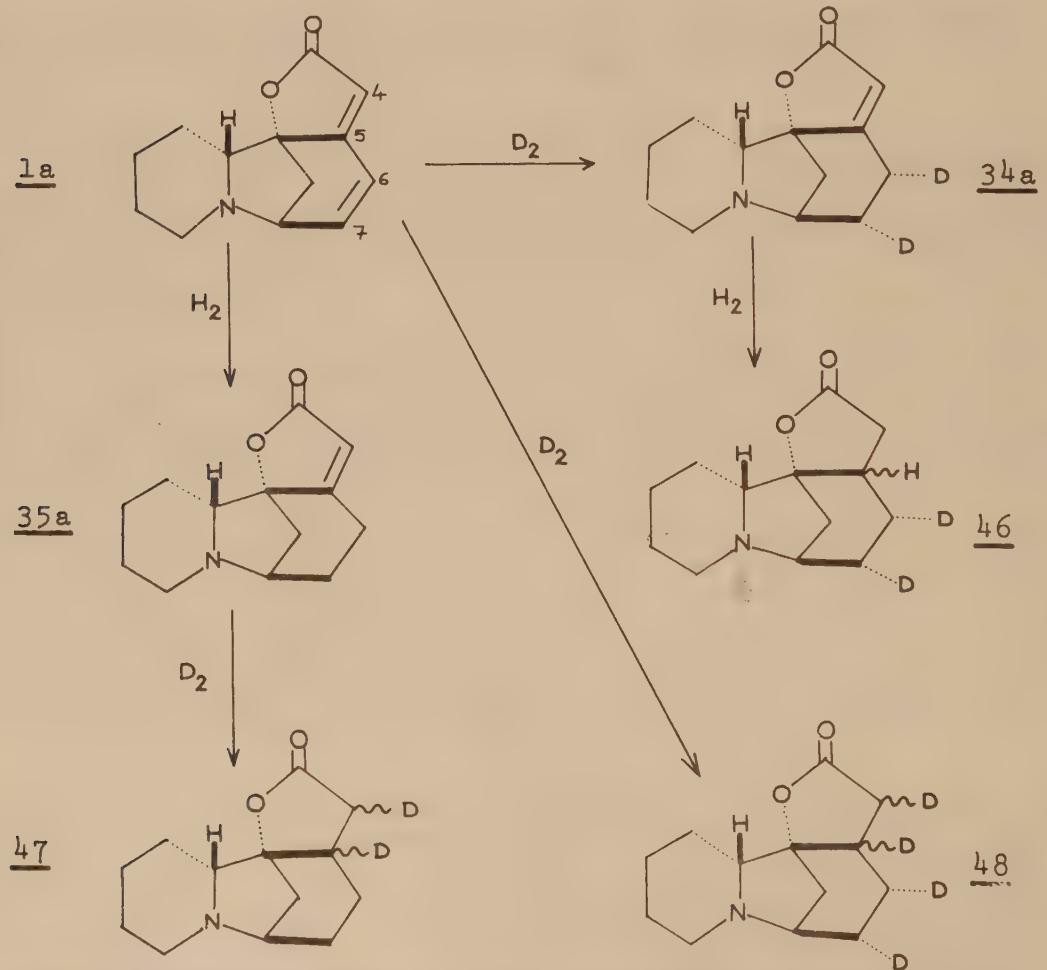
D'une façon générale, la deutériation catalytique conduit en plus de la saturation des doubles liaisons à une incorporation de deutérium en d'autres points de la molécule (échange des hydrogènes voisins de la double liaison,...); la répartition du deutérium doit dépendre des possibilités de migration de la double liaison et des facteurs structuraux permettant une plus ou moins grande surface de contact entre la molécule et le catalyseur (87). Certains facteurs structuraux peuvent limiter l'incorporation de deutérium à la saturation exclusive des doubles liaisons; ainsi, l'ester acrylique β, β-di t butyl absorbe uniquement deux atomes de deutérium: la présence d'atomes de carbone tetrasubstitués en α de la double liaison interdit l'échange au-delà de ces carbones (88).

(×) Deux pics importants du spectre de masse de la tetrahydrosécurinine coïncident avec les positions 134+4 = 138 et 106+4 = 110, mais la formule élémentaire des deux ions, établie à l'aide de la haute résolution, interdit toute identification à des ions contenant de l'oxygène; voir partie B.b de ce chapitre.



Dans le cas de la sécurinine, il a paru approprié par suite des conditions stériques interdisant la migration des doubles liaisons (règle de Bredt) d'utiliser la deutériation catalytique de cette molécule comme une méthode très directe d'introduction d'atomes de deutérium en position 4,5,6 et 7.

L'emploi successif de la deutériation et de l'hydrogénation ou inversement, en présence de platine Adams et de benzène comme solvant, a permis d'obtenir les dérivés suivants (×):



(×) La pureté isotopique des produits ainsi préparés fait l'objet d'une discussion à la fin du chapitre (voir appendice).

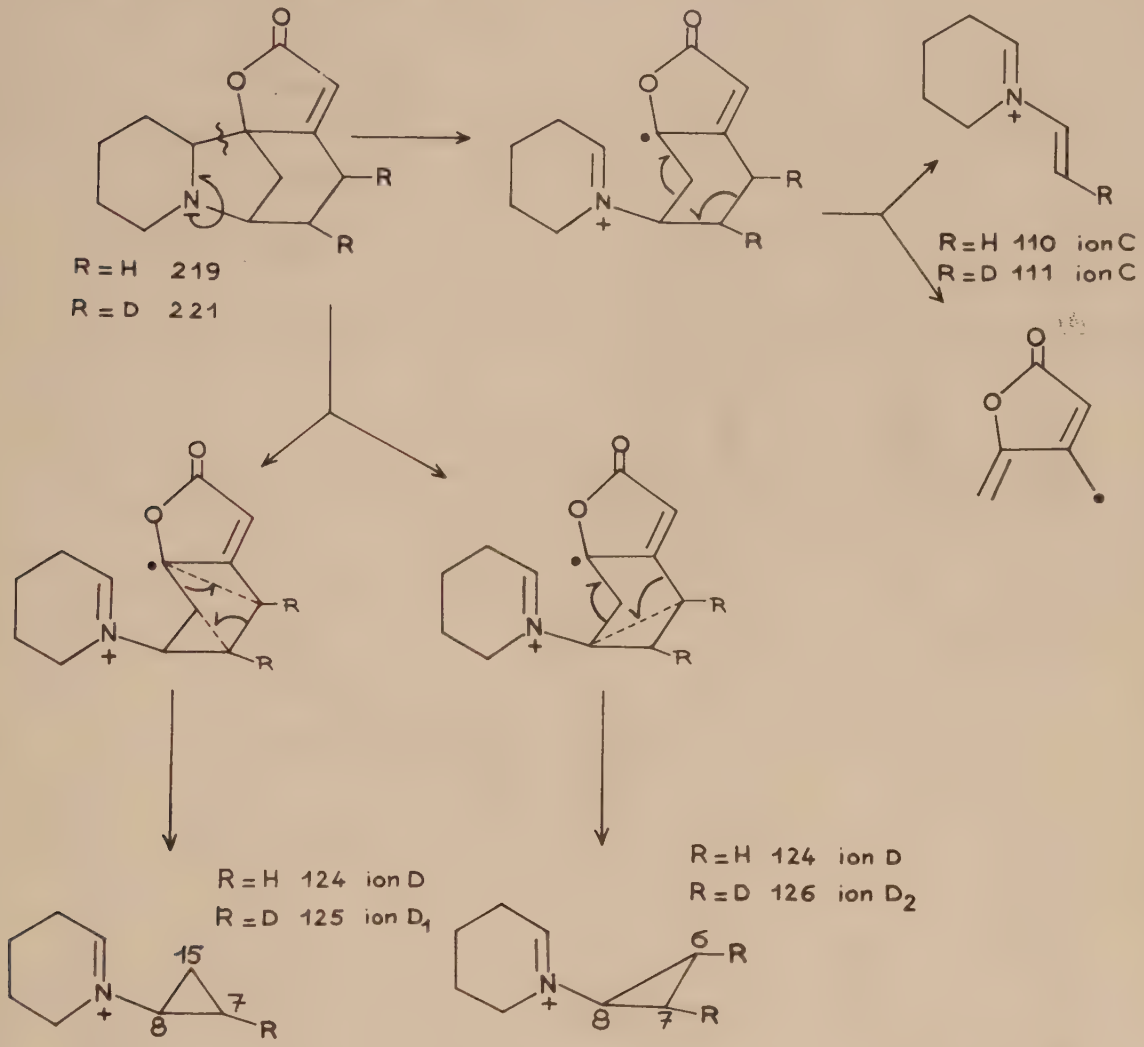
a) Spectre de masse de la dihydrosécurinine

Le spectre de la dihydrosécurinine (figure IV.2) fait apparaître deux pics remarquables :

pic C m/e = 110

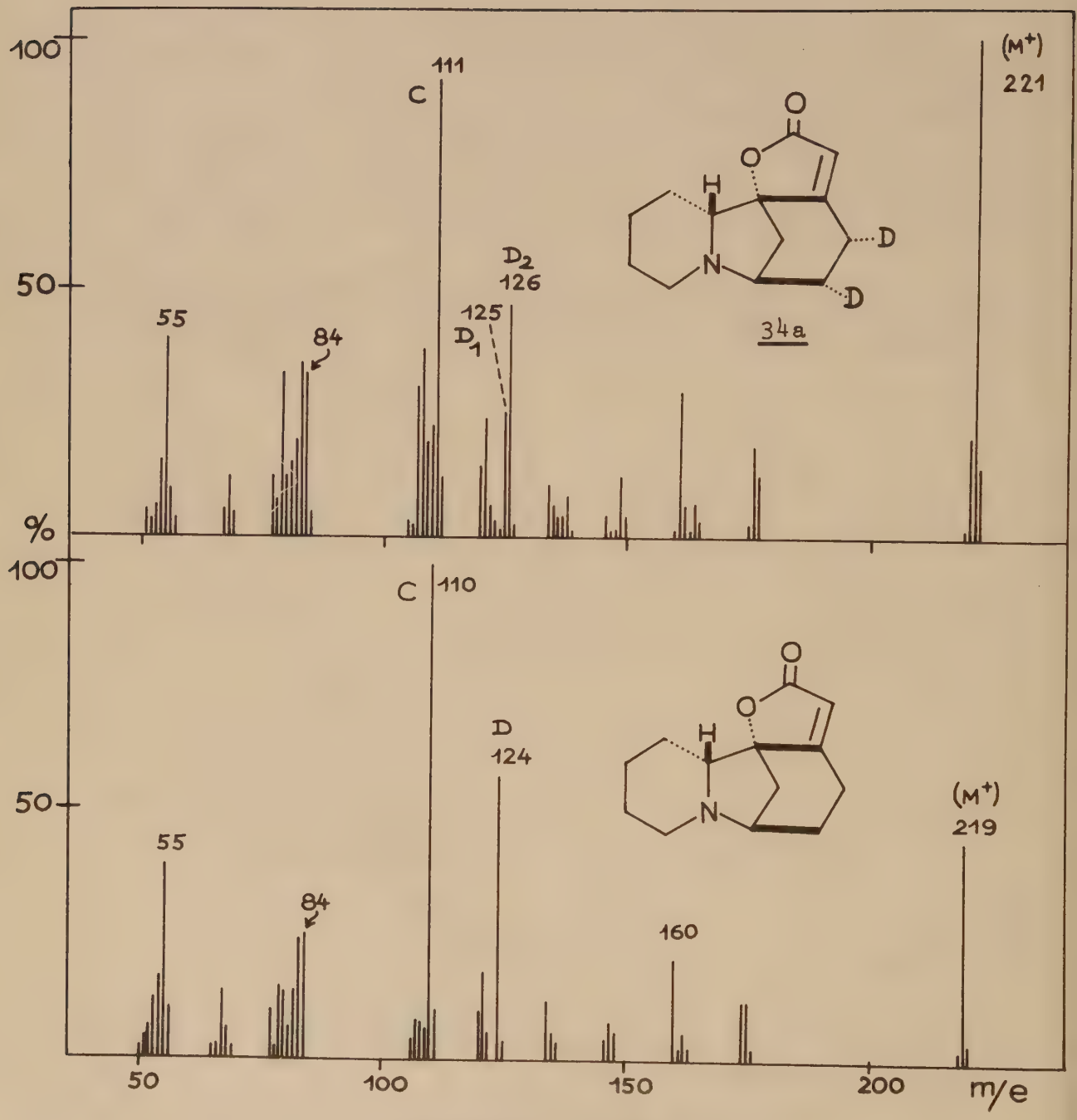
pic D m/e = 124

L'étude comparative de ce spectre avec celui de la dideutériosécurinine (figure IV.3), ainsi que les résultats obtenus par haute résolution, ont conduit à proposer les mécanismes de fragmentation suivants :



Le pic C à m/e = 110 ($C_7H_{12}N^+$ par haute résolution) est déplacé à m/e = 111 dans le spectre du dérivé dideutérié, conformément à la structure de cet ion.

Le pic D à m/e = 124 ($C_8H_{14}N^+$ par haute résolution) est déplacé à m/e = 125 (35%, pic D_1) et à m/e = 126 (65%, pic D_2) dans le dérivé dideutérié; ce résultat laisse supposer l'existence de deux mécanismes pour la formation de l'ion D : l'un des ions D_1 doit faire intervenir dans sa constitution les carbones 7,8 et 15, l'autre D_2 les carbones 6,7 et 8; le schéma réactionnel précédent constitue une possibilité de formulation des mécanismes conduisant à l'ion D.



Figures IV.2 et IV.3

Spectres de masse de la dihydrosécurinine et de la dideuté
riosécurinine.

b) Spectre de masse de la tetrahydrosécurinine

Le spectre de masse de la tetrahydrosécurinine (fig. IV.4) présente des pics remarquables à :

m/e		pourcentage par rapport au pic de base
221	pic moléculaire M	23%
220	M-1	10%
148	pic G	14%
138	pic F	63%
121	pic E (pic de base)	100% ($\%\Sigma_{50}$ = 18,5%)
110	pic C	26%
84	pic A	21%

La structure des ions correspondants est représentée sur le tableau II :

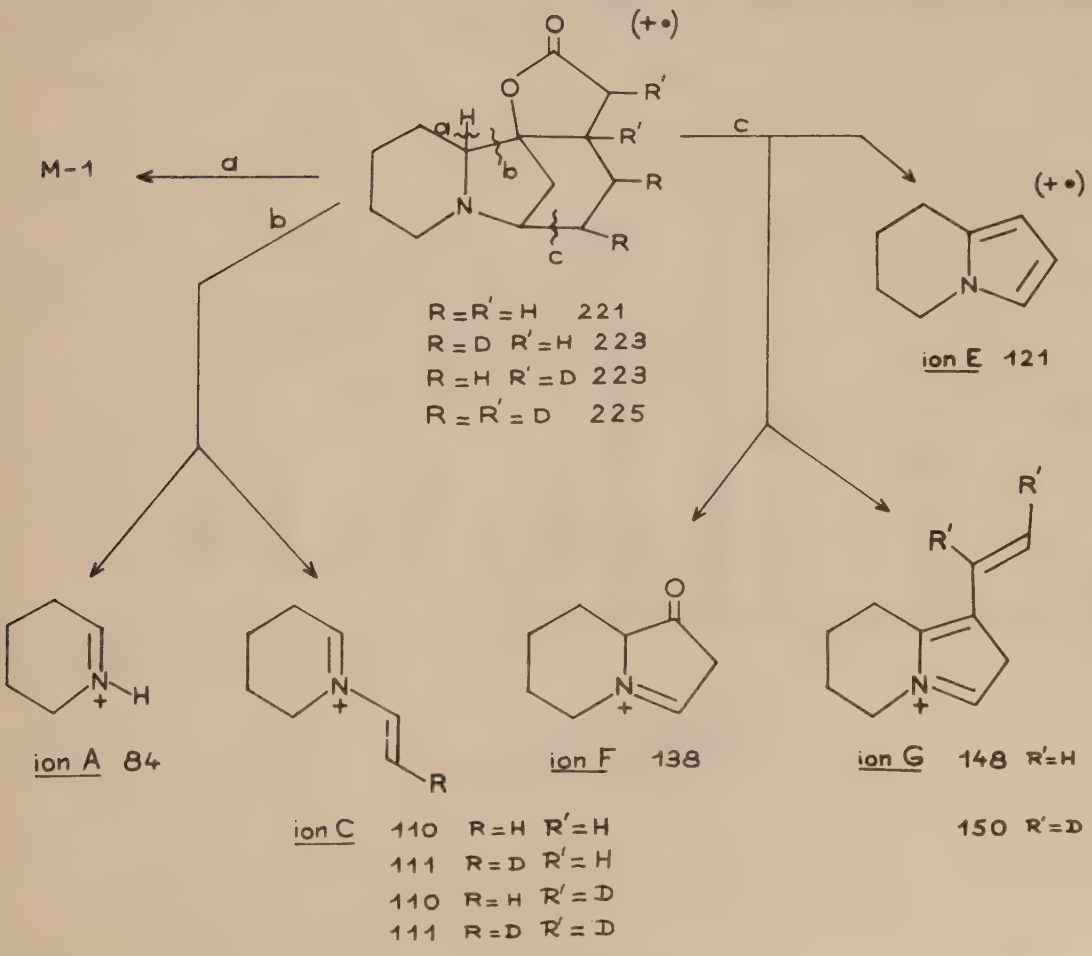


TABLEAU II

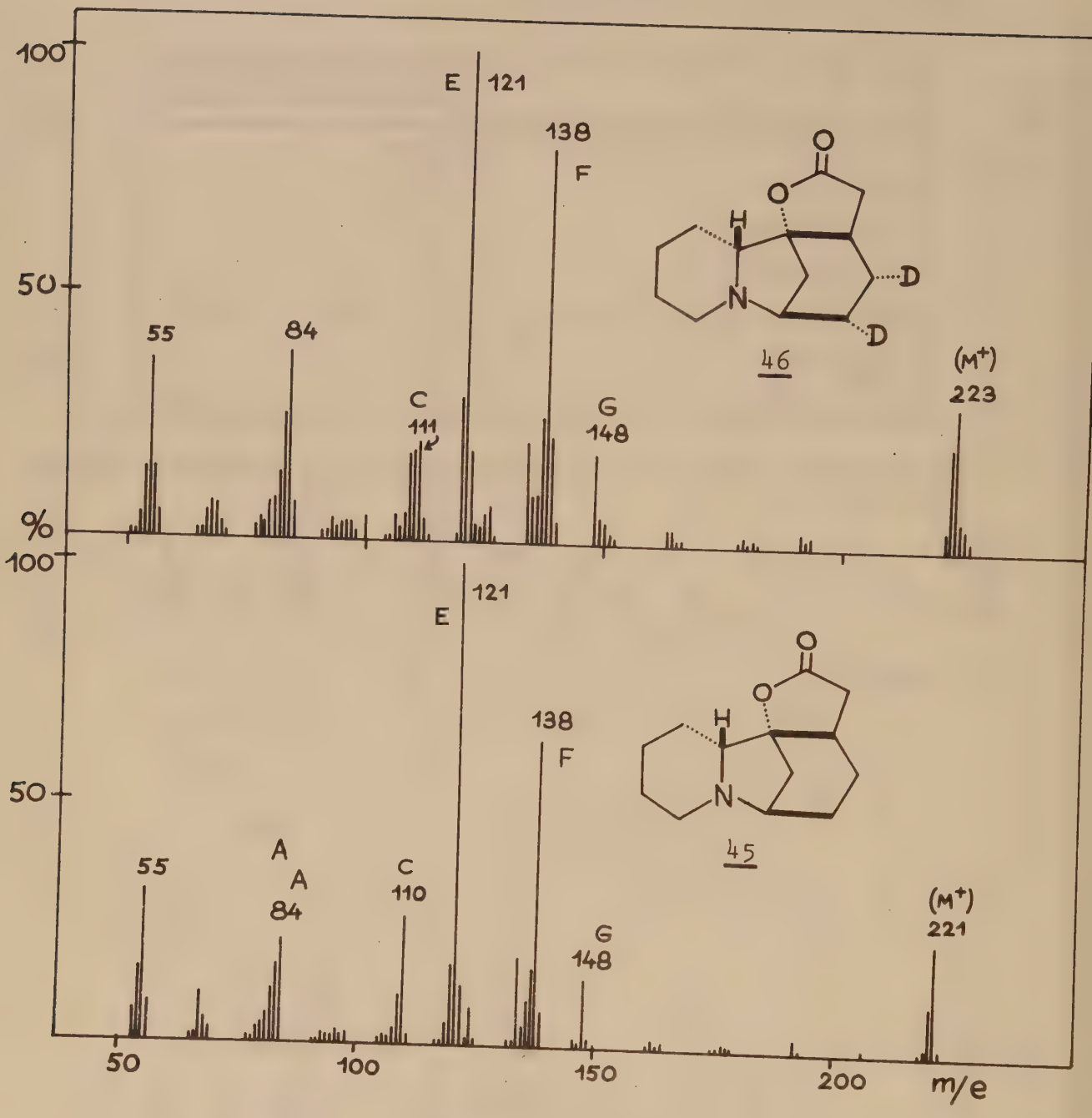
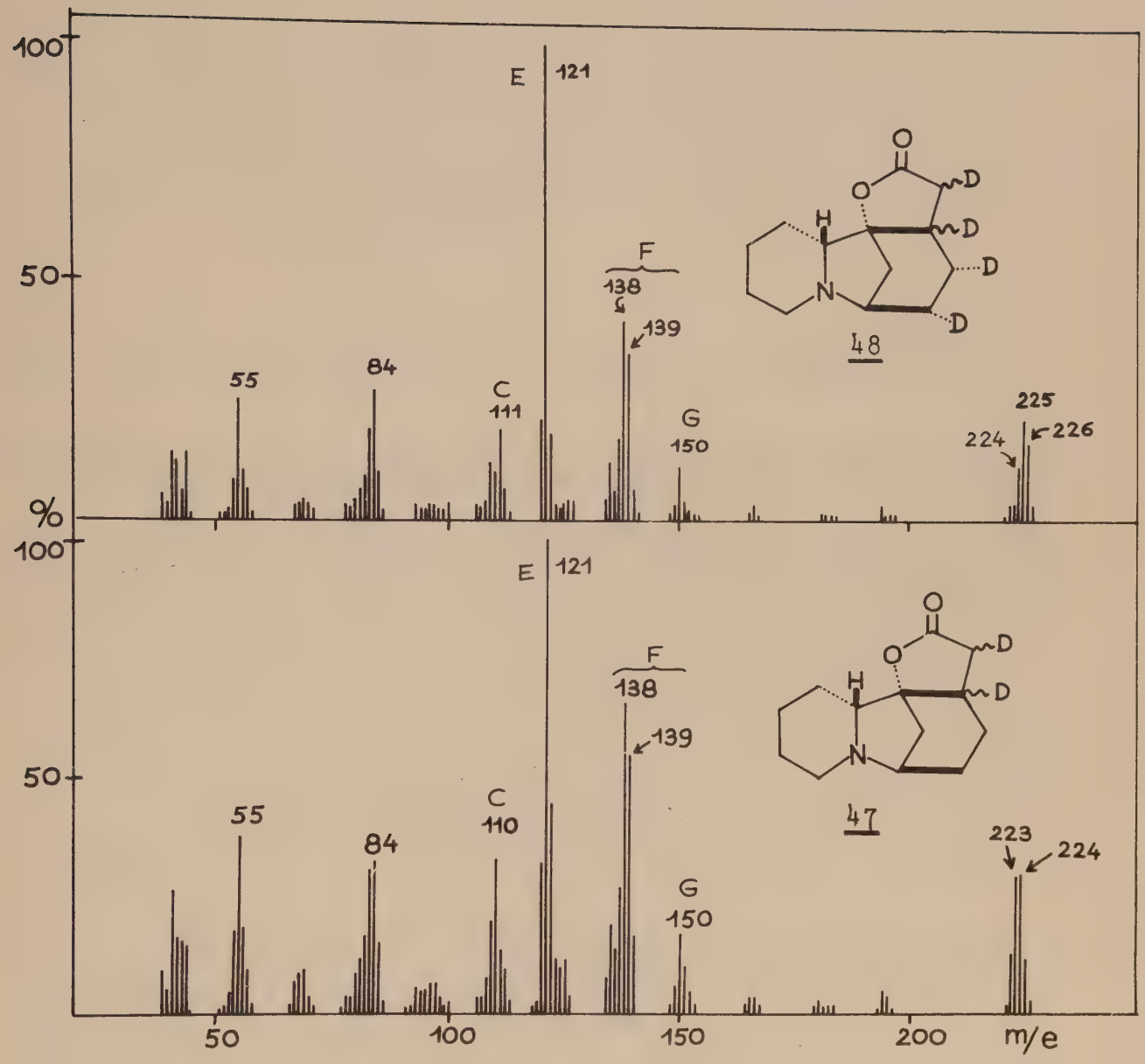


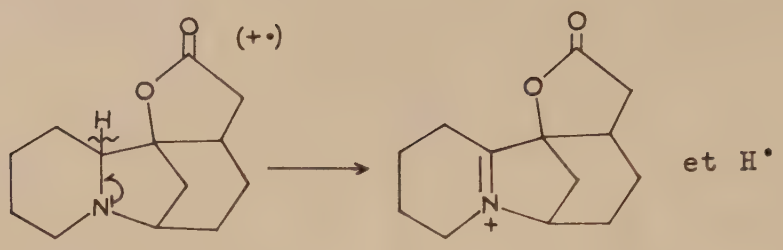
Figure IV.4 et 5



Figures IV.6 et 7

Rupture a

Cette rupture explique l'apparition d'un pic important à m/e = 220(M-1).



M^+ (m/e=221) M-1 (m/e=220)

Rupture b

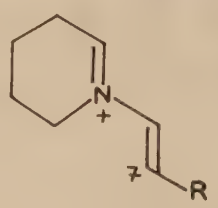
Cette rupture initiale de la liaison C_1-C_{14} permet d'expliquer l'apparition des pics à m/e = 84(pic A) et m/e = 110 (pic C).

L'ion A (21% p.b.) doit faire intervenir pour sa formation un mécanisme analogue à celui proposé dans le cas de la sécurinine.

Le pic C a été analysé à l'aide de la haute résolution; cette méthode montre l'existence, sous le même pic, de trois ions en proportions inégales :

90%	$C_7H_{12}N^+$	tr. 110,0970	ion C
		calc. 110,0970	
env. 5%	$C_7H_{10}O^+$	tr. 110,0728	
		calc. 110,0732	
env. 5%	$C_6H_8NO^+$	tr. 110,0606	
		calc. 110,0606	

L'ion principal C correspond comme dans le cas de la dihydrosécurinine à la structure :

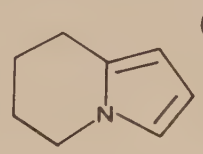


Le pic C est déplacé d'une unité de masse (m/e=111) pour les dérivés 46 et 48 et reste inchangé pour le dérivé 47 ce qui confirme la structure de l'ion correspondant qui fait intervenir le carbone 7.

Rupture c

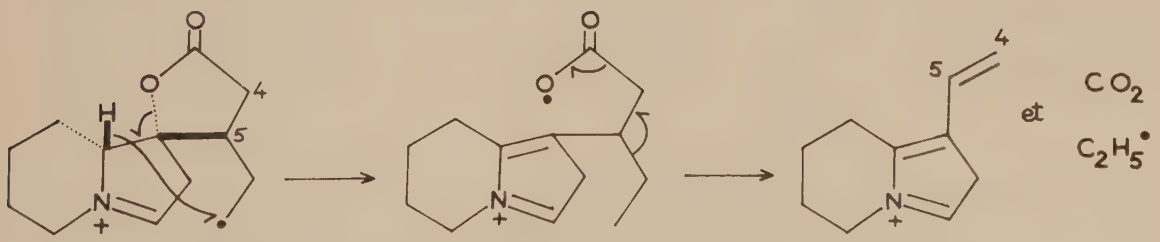
Ce mode de fragmentation de l'ion moléculaire est le plus important; en effet, il donne naissance aux pics E,F et G représentant environ 33% de l'ionisation totale ($\%\sum_{50}$).

Le pic de base E à m/e=121 correspond en haute résolution à un ion unique $C_8H_{11}N^+$, la structure très probable de cet ion peut s'écrire :



Le pic E demeure pratiquement inchangé dans tous les dérivés deutériés, ce qui prouve la non participation des carbones 4 5,6 et 7 à sa structure et dans une certaine mesure des hydrogènes portés par ces carbones. Plusieurs mécanismes satisfaisant à cette condition peuvent être imaginés: ils exigent tous les transferts successifs de deux atomes d'hydrogène; on ne peut à l'aide des seules preuves expérimentales obtenues opter pour l'un ou l'autre de ces mécanismes; il se pourrait même, comme dans le cas du pic D de la dihydrosécurinine, qu'il y ait compétition entre plusieurs mécanismes susceptibles de former le même ion. L'emploi de molécules deutériées en position 8,14 et 15 permettrait d'élucider cette question.

La formation de l'ion G à m/e=148(ion unique $C_{10}H_{14}N^+$ en haute résolution) peut être expliquée par le mécanisme suivant :



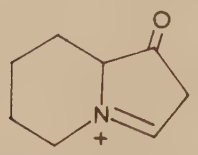
La structure de cet ion qui fait intervenir en particulier les carbones 4 et 5 est établie par les preuves suivantes :

- le pic G reste inchangé à m/e=148 pour le dérivé 46 dideutérié en position 6 et 7
- le pic G est déplacé à m/e=150 pour les dérivés 47 et 48 deutériés en position 4 et 5.

L'analyse du pic F (m/e=138) à l'aide de la haute résolution indique la présence de deux ions d'inégale importance :

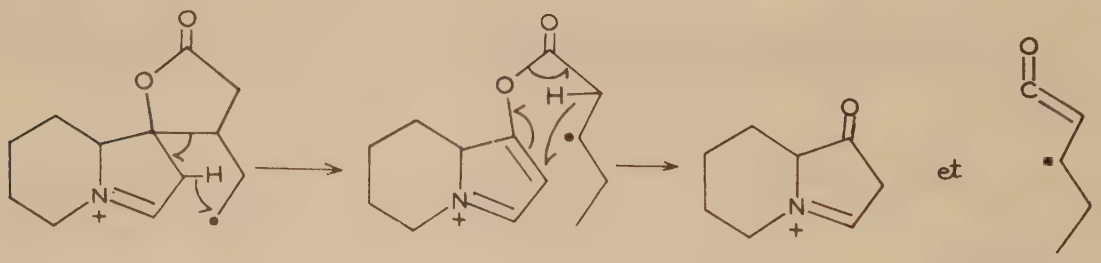
95%	$C_8H_{12}NO^+$	tr. 138,0922 calc. 138,0913	ion F
5%	$C_8H_{10}O_2^+$	tr. 138,0679 calc. 138,0681	ion B

La structure de l'ion F doit s'écrire :



Le pic correspondant à cet ion à m/e = 138 reste inchangé pour le dérivé 46 dideutérié en position 6 et 7; les dérivés 47 et 48 deutériés sur le cycle lactonique font apparaître sur leurs spectres deux pics importants à m/e = 138 (53-55%) et m/e = 139(45-47%). Ce résultat laisse supposer la possibilité d'un transfert d'un hydrogène (ou d'un deutérium) porté par les carbones 4 ou 5 au cours de la formation de l'ion F.

Le mécanisme le plus probable, satisfaisant à cette condition peut s'écrire :



La persistance du pic à m/e = 138 sur les spectres de 47 et 48 peut s'expliquer par le fait que le carbone 4 n'est que partiellement substitué par du deutérium, et que le transfert peut se faire aussi bien avec un hydrogène qu'avec un deutérium.

Le spectre du dérivé trideutérié 49 (figure IV.8) obtenu par deutériation de la sécurinine en présence de méthanol, ne présente plus de pic 139 notable; la présence d'un deutérium en position 5 dans ce produit est démontrée par l'apparition d'un pic à m/e = 149 représentant l'ion G.

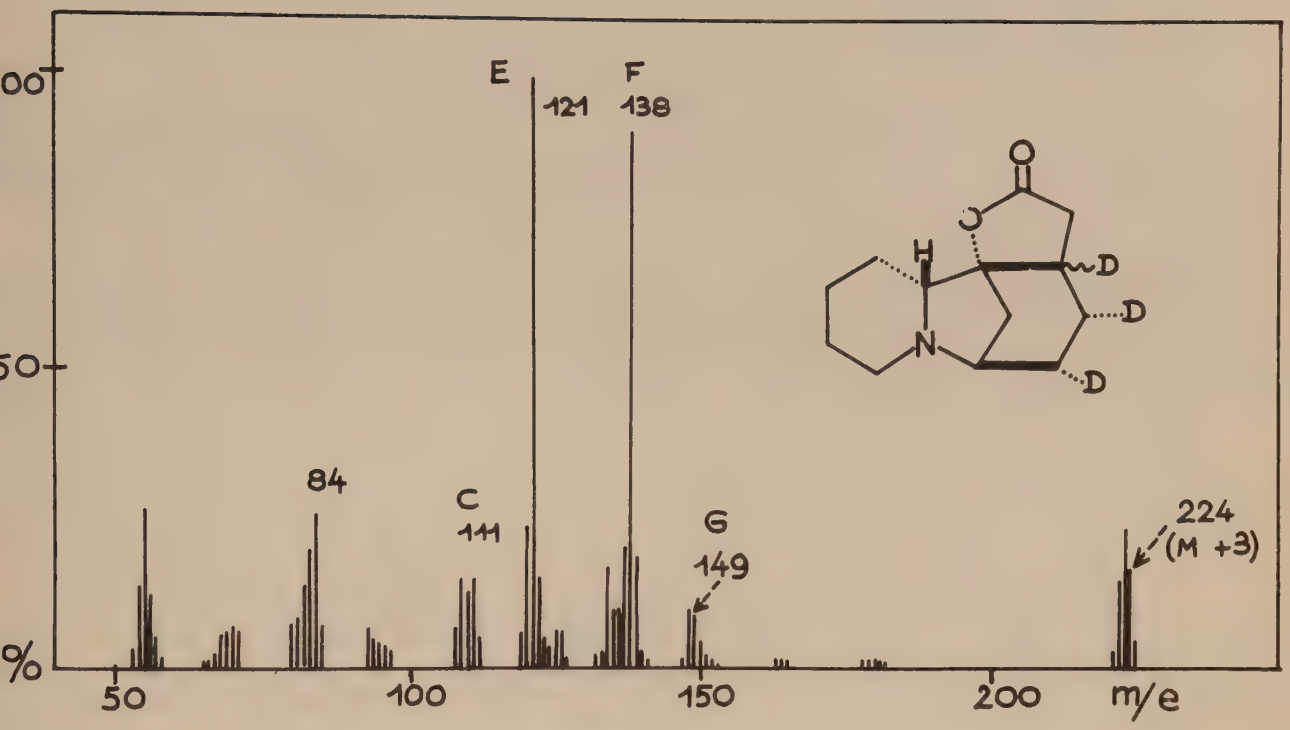
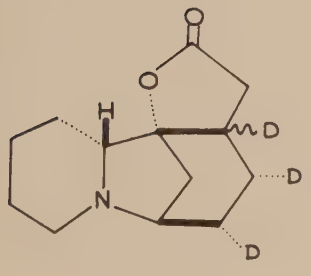
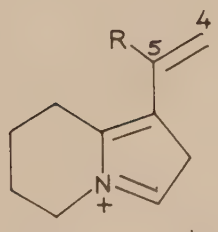


Figure IV.8

49



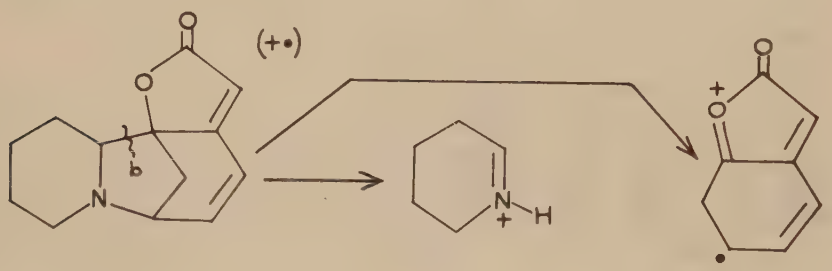


ion G
R = D 149

L'analyse à l'aide de la haute résolution a permis de mettre en évidence deux ions de faible importance à m/e=138 $C_8H_{10}O_2^+$ et à m/e = 110 $C_7H_{10}O^+$, analogues tetrahydrogénés des ions observés sur le spectre de la sécurinine :

ion B	$C_8H_6O_2^+$	à m/e = 134
ion	$C_7H_6O^+$	à m/e = 106 (correspond à la perte de CO à partir de B).

L'interprétation du spectre de masse de la tetrahydrosécurinine apparaît donc assez délicate, car il était facile de supposer à priori que le pic important à m/e = 138 (134+4) correspondait à un ion du type B et le pic à m/e = 110(106+4) à l'ion obtenu par perte de CO à partir de l'ion précédent. L'emploi de la haute résolution a permis d'établir que la fragmentation b avec stabilisation de la charge sur la partie oxygénée de la molécule était très peu favorable dans le cas de la tetrahydrosécurinine (on observe le même résultat pour la dihydrosécurinine); l'apparition de l'ion B avec un fort pourcentage dans le cas de la sécurinine prouve la nécessité d'un système fortement conjugué pour que la stabilisation de la charge par l'oxygène soit en concurrence avec la stabilisation par l'azote.



ion A ion B

APPENDICE A

iscussion relative à la pureté isotopique des dérivés deutériés btenue à partir de la sécurinine

L'examen des spectres de masse des produits de deutériation e la sécurinine indique dans certains cas la présence de plusieurs roduits, différant les uns des autres par leur nombre d'atomes de eutérium ; il est important dans le cas de ces mélanges de préciser e pourcentage et la nature de chaque constituant, car les conclusions égagées de l'analyse des spectres de masse doivent tenir compte des omplications possibles dues à la présence de plusieurs dérivés.

n peut résumer les résultats de la deutériation catalytique comme uit :

) Deutériation de la double liaison 6,7 (benzène/Pd)

La saturation de la double liaison 6,7 se traduit par l'incor- oration de deux atomes de deutérium en position 6 et 7 comme le mon- rent les spectres de masse (figure IV.3) et RMN (fig.II.18-4) le dé- ivé obtenu correspond essentiellement à la dideutério-6,7 sécurinine 4a :

) Hydrogénation de la dideutériosécurinine (benzène/Pt)

L'hydrogénation de la dideutério-6,7 sécurinine conduit de fa- on prépondérante à la dideutério-6,7 dihydro-4,5 sécurinine (75%); n peut remarquer cependant un léger accroissement de la valeur du ic M+1 (par rapport au spectre de la tetrahydrosécurinine), corres- ondant à un dérivé monodeutérié, dû certainement à un échange partiel u deutérium allylique en position 6.

) Deutériation de la dihydrosécurinine (benzène/Pt) et deutériation totale de la sécurinine (benzène/Pt)

La saturation de la double liaison 4,5 conduit à une incorpo- ation de deutérium supérieure à la théorie (essentiellement un deu- érium supplémentaire) ; d'après les résultats de la RMN, l'incorpo- ation supplémentaire correspond au remplacement de l'hydrogène 4 oisin du C=O lactonique.

L'emploi d'un solvant protique (méthanol/Pd) au cours de la eutériation de la sécurinine se traduit par un échange du deutérium n position 4 par de l'hydrogène ; le produit obtenu dans ces condi- ions apparaît comme un mélange de plusieurs dérivés, dont deux im- ortants $C_{13}H_{17}D_2NO_2$ (47%) et $C_{13}H_{16}D_3NO_2$ (31%) : ces deux dérivés e contiennent pas de deutérium en 4 (voir figure IV.8 et ableau III).

a. Résultats obtenus par spectrométrie de masse

			m/e	inte rela
Tetrahydrosécurinine 45				
		M -3	218	5,
		M -2	219	13,
		M -1	220	48,
45 ... $C_{13}H_{19}NO_2$		M	221	100,
		M +1	222	13,
I- Hydrogénation de la dideutériosécurinine (benzène/Pt)				
		M -2	219	2
		M -1	220	3
$C_{13}H_{19}NO_2$	% ..	M	221	22
$C_{13}H_{18}DNO_2$	24% ..	M +1	222	97
46 ... $C_{13}H_{17}D_2NO_2$	75% ..	M +2	223	132
$C_{13}H_{16}D_3NO_2$	1% ..	M +3	224	29
		M +4	225	20
		M +5	226	13
		M +6	227	2
II- Deutériation de la dihydrosécurinine (benzène/Pt)				
		M	221	2
$C_{13}H_{18}DNO_2$	3% ..	M +1	222	18,
47 ... $C_{13}H_{17}D_2NO_2$	33% ..	M +2	223	43
$C_{13}H_{16}D_3NO_2$	47% ..	M +3	224	44
$C_{13}H_{15}D_4NO_2$	17% ..	M +4	225	17,
		M +5	226	3,
III- Deutériation de la sécurinine (benzène/Pt)				
		M +1	222	4,
		M +2	223	5,
$C_{13}H_{15}D_4NO_2$	10% ..	M +3	224	16,
48 ... $C_{13}H_{15}D_4NO_2$	45% ..	M +4	225	30
$C_{13}H_{14}D_5NO_2$	45% ..	M +5	226	23
		M +6	227	5
IV- Deutériation de la sécurinine (méthanol/Pd)				
		M -1	220	3
		M	221	14
$C_{13}H_{18}DNO_2$	14% ..	M +1	222	43
$C_{13}H_{17}D_2NO_2$	47% ..	M +2	223	69
49 ... $C_{13}H_{16}D_3NO_2$	31% ..	M +3	224	44
$C_{13}H_{15}D_4NO_2$	8% ..	M +4	225	13
		M +5	226	2

b. Résultats obtenus par spectrométrie de RMN (figure IV.9)

La position des atomes de deutérium est établie par l'examen des spectres de RMN des produits de deutériation.

La présence d'un deutérium en position 7 est démontrée par la multiplicité du signal du proton 8 à 3,17 ppm. Pour la tetrahydrosécurinine, ce signal a l'allure d'un "triplet" mal résolu. Ce signal est transformé sur les spectres des produits I, III et IV en un "doublet" (chaque raie constituant le signal est élargie, $\Delta\nu_{\frac{1}{2}}$=3Hz, par suite d'un faible couplage entre le proton 8 et le proton unique en position 7), ce qui démontre la présence d'un atome de deutérium en position 7. Le produit II n'ayant pas de deutérium en 7, présente pour le proton 8 un signal semblable à celui de la tetrahydrosécurinine, en accord avec la présence de deux hydrogènes en position 7.

Dans le cas des produits II et III, la courbe d'intégration traduit la présence d'un nombre d'atomes de deutérium supérieur à 2 et 4 respectivement; la précision de la méthode n'est pas suffisante pour établir le pourcentage des différents produits deutériés constituant les produits II et III; cependant, la diminution supplémentaire du nombre d'hydrogènes est localisée dans la région du spectre entre 2,3 et 3,0 ppm dans laquelle doivent se trouver les protons voisins du C=O de la lactone : cette observation permet de préciser que l'incorporation supplémentaire en deutérium correspond à l'échange d'un hydrogène en position 4 par du deutérium.

Produit	zone a $\delta>3,00$	zone b $2,30<\delta<3,00$	zone c $\delta<2,30$
tetrahydrosécurinine 45	0,9	5,1	13,0
I hydrogénation dideutériosécurinine	1,0	5,0	11,0
II deutériation dihydrosécurinine	1,0	3,1	12,0
III deutériation sécurinine	0,9	3,0	10,0
IV deutériation sécurinine	0,95 1,0	4,5 4,9	10,0 11,0

TABLEAU III

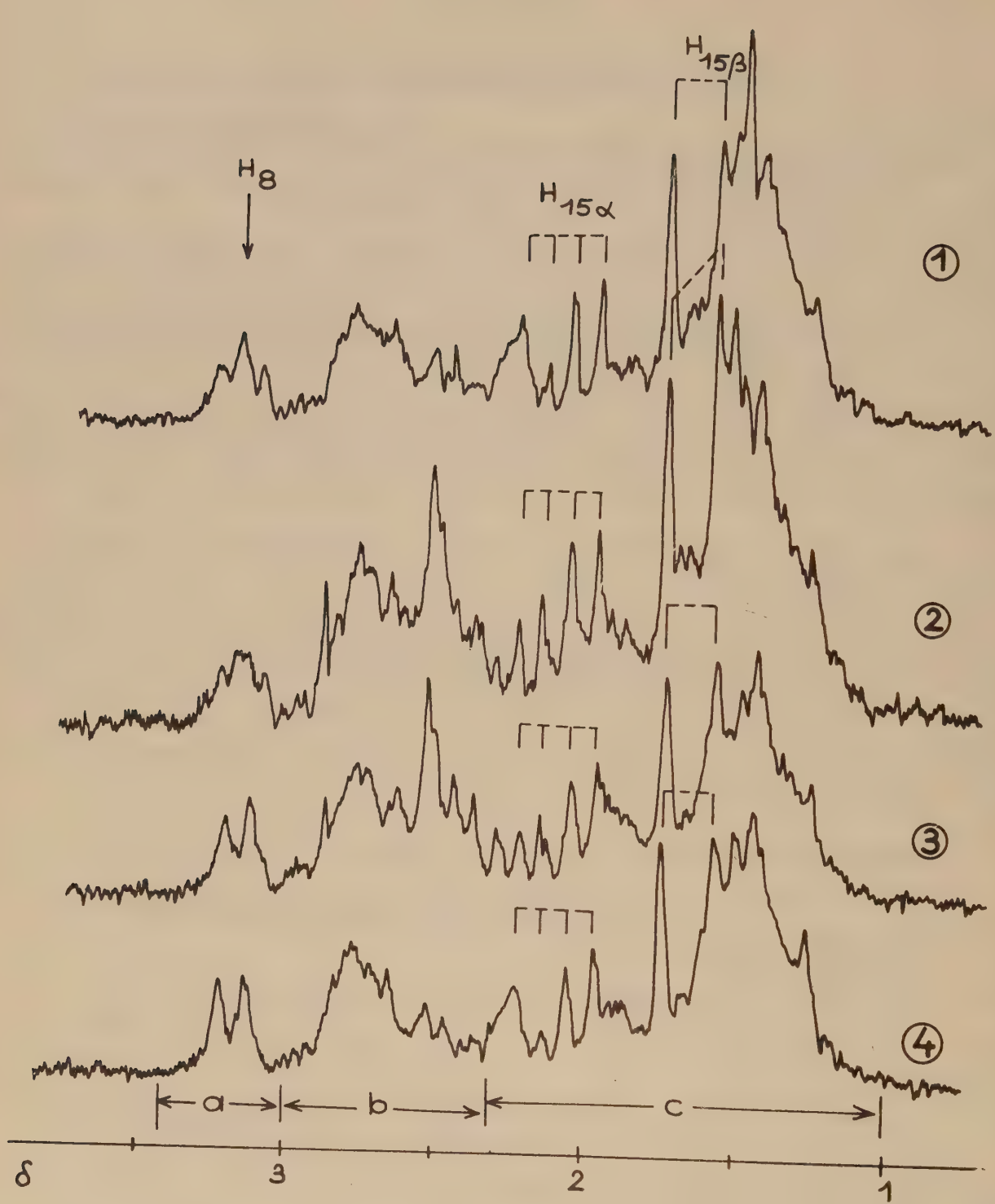


Figure IV.9

Spectres de RMN (60 MHz; solvant : $CDCl_3$)

1) Deutériation dihydrosécurinine II
2) Tetrahydrosécurinine 45
3) Hydrogénation dideutériosécurinine I
4) Deutériation sécurinine III

La courbe d'intégration de la tetrahydrosécurinine présente trois zones :

- zone a : $3,00 < \delta < 3,40$ (1 proton : H_8)
- zone b : $2,30 < \delta < 3,00$ (5 protons voisins d'un hétéroatome ou d'un groupement électronégatif : CH_2 en 4, CH_2 en 10 et CH en 14)
- zone c : $0,5 < \delta < 2,30$ (13 protons de type cyclanique en position 5,6,7,11,12,13 et 15).

La deutériation de la double liaison 6,7 doit se traduire par la diminution de deux protons dans la zone c; la deutériation de la double liaison 4,5 est caractérisée par une diminution de un proton dans la zone c (deutérium en position 5); la deutériation complète des deux doubles liaisons de la sécurinine entraîne une diminution de trois protons dans la zone c (atomes de deutérium en 5,6 et 7).

La vague d'intégration représentant la zone c est prise égale à 11,0 protons pour le produit I à 12,0 protons pour le produit II et à 10,0 protons pour les produits III et IV; les résultats ainsi obtenus (tableau III) sont compatibles avec ceux de la spectrométrie de masse.

En définitive, la deutériation catalytique apparaît dans le cas particulier de la sécurinine comme une méthode acceptable pour le marquage isotopique des positions 4,5,6 et 7 par le deutérium :

- la deutériation de la double liaison 6,7 conduit à des produits pratiquement purs : dideutério-6,7 sécurinine 34a et dideutério-6,7 dihydro-4,5 sécurinine 46.
- la deutériation de la double liaison 4,5 se traduit en plus de la saturation théorique par un échange de l'hydrogène en 4 voisin du C=O lactonique; les produits ainsi obtenus sont des mélanges de plusieurs dérivés deutériés.

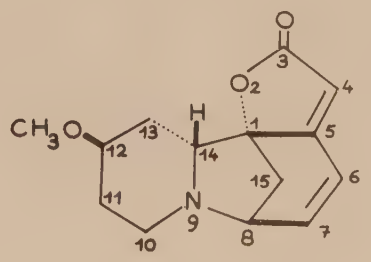
C H A P I T R E V

V. STRUCTURE DE LA PHYLLANTINE

La phyllantine (×) se présente sous forme de cristaux jaunes, F 96-98°, $[\alpha]_D$ - 898° (chloroforme); l'analyse élémentaire permet d'attribuer à ce produit la formule brute $C_{14}H_{17}NO_3$ et le poids moléculaire correspondant 247 a été déterminé par spectrométrie de masse.

Les déterminations physiques obtenues par spectrométrie IR, UV, de masse et de RMN montrent que la structure de la phyllantine doit être formulée comme étant celle d'une méthoxy-sécurinine, le groupement méthoxyle étant situé sur le cycle pipéridinique; l'emploi de la méthode de double résonance en spectrométrie de RMN a permis de préciser que ce groupement occupe la position 12.

La stéréochimie de la phyllantine en position 12 a été établie par voie synthétique; la phyllantine correspond à la méthoxy-12β sécurinine (formule 9).



9

(×) Le nom de phyllantine a été employé à deux reprises pour désigner des substances naturelles : un glucoside cyanogénétique (89) et une substance non azotée retirée du Phyllantus niruri (90); nous conserverons, pour la commodité de l'exposé, cette désignation de notre alcaloïde qui a déjà fait l'objet d'une communication préliminaire (91).

A. ETABLISSEMENT DE LA STRUCTURE PLANE

Le spectre IR (CS_2) de la phyllantine (fig. V.1) montre la présence d'une γ-lactone α ,β-insaturée : 1800 cm-1 (faible) et 1775 cm-1 (intense); d'autres bandes d'absorption caractéristiques prouvent la présence de deux doubles liaisons: 1648 cm-1 (vibration de valence C=C), 852 cm-1 (double liaison trisubstituée), 688 cm-1 (double liaison disubstituée avec un enchaînement cis); la présence d'un groupement méthoxyle entraîne l'apparition de plusieurs bandes de forte intensité entre 1090 et 1120 cm-1.

Le spectre UV de la phyllantine (fig. V.2) est très semblable à celui de la sécurinine, indiquant la présence du chromophore buténolide conjugué avec une double liaison :

$$\lambda_{max}^{EtOH} = 256\ m\mu, \qquad \log\varepsilon = 4,20$$

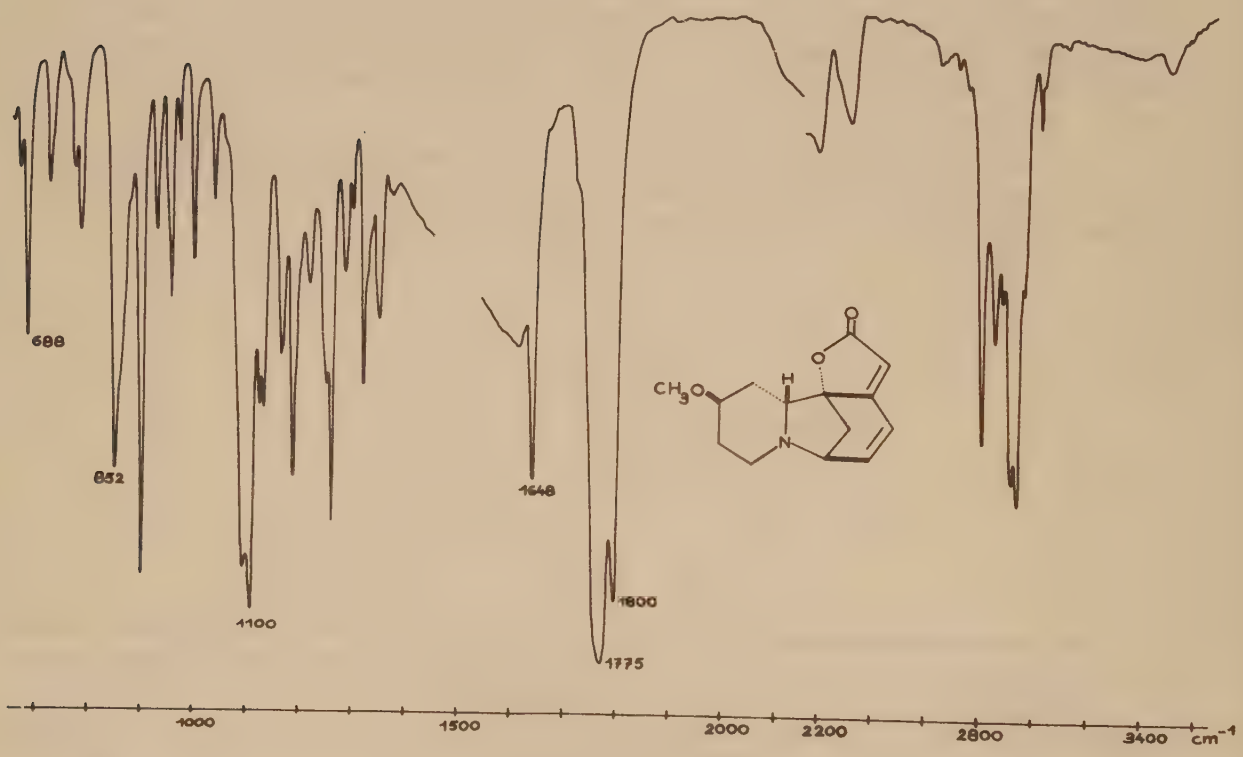


Figure V.1

Spectre IR de la phyllantine (solvant CS_2)

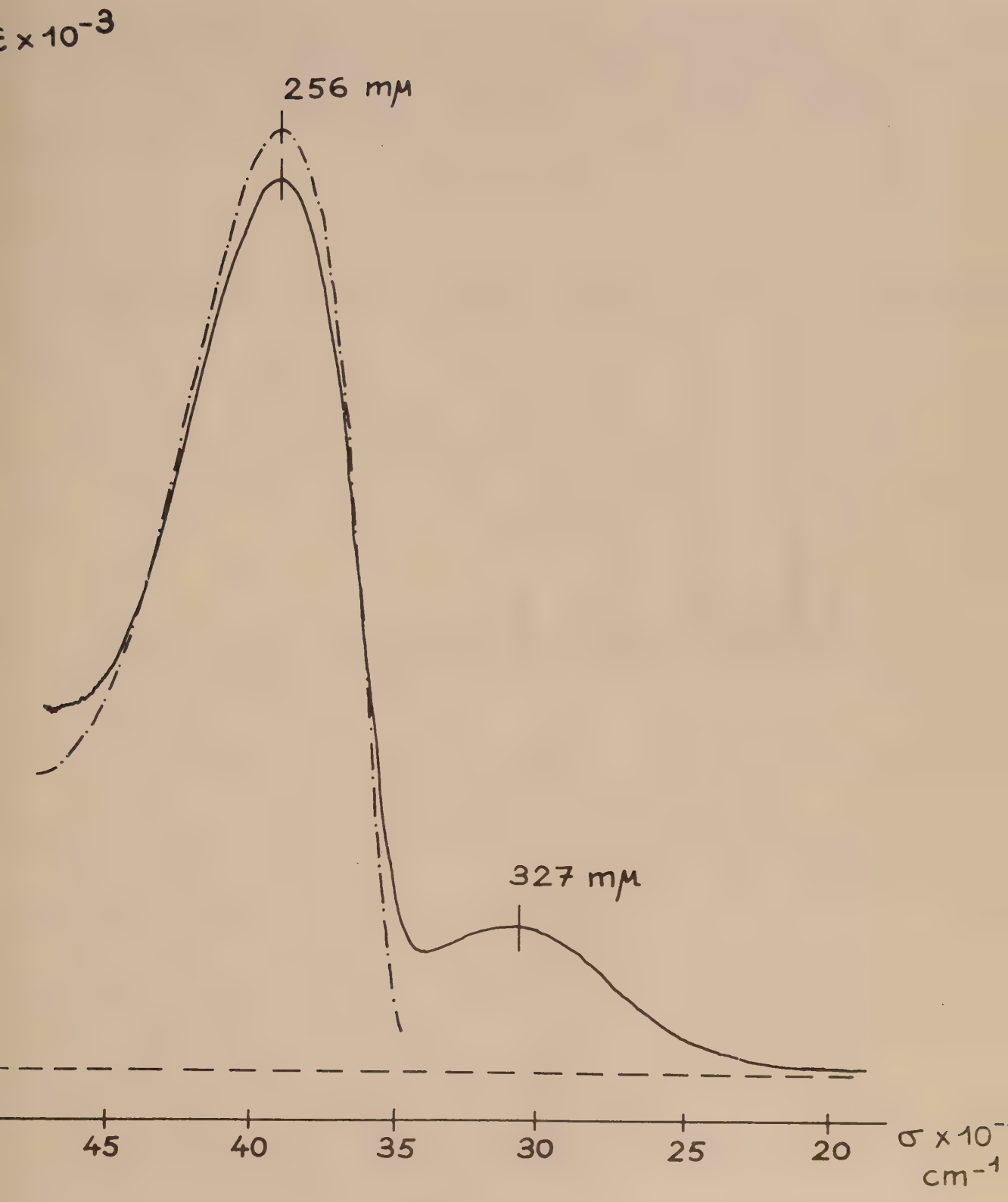


Figure V.2

——— solvant : éthanol

-.-.- solvant : éthanol chlorhydrique

Le spectre de masse de la phyllantine présente les pics à m/e = 134 (ion B), 106 et 78 caractéristiques du spectre de la sécurinine; le pic à m/e = 134 correspond à l'ion $C_8H_6O_2^+$ comprenant dans sa structure les éléments des cycles C et D de la sécurinine; cet ion est à l'origine des ions à m/e = 106 et 78, par suite de deux pertes successives d'oxyde de carbone.

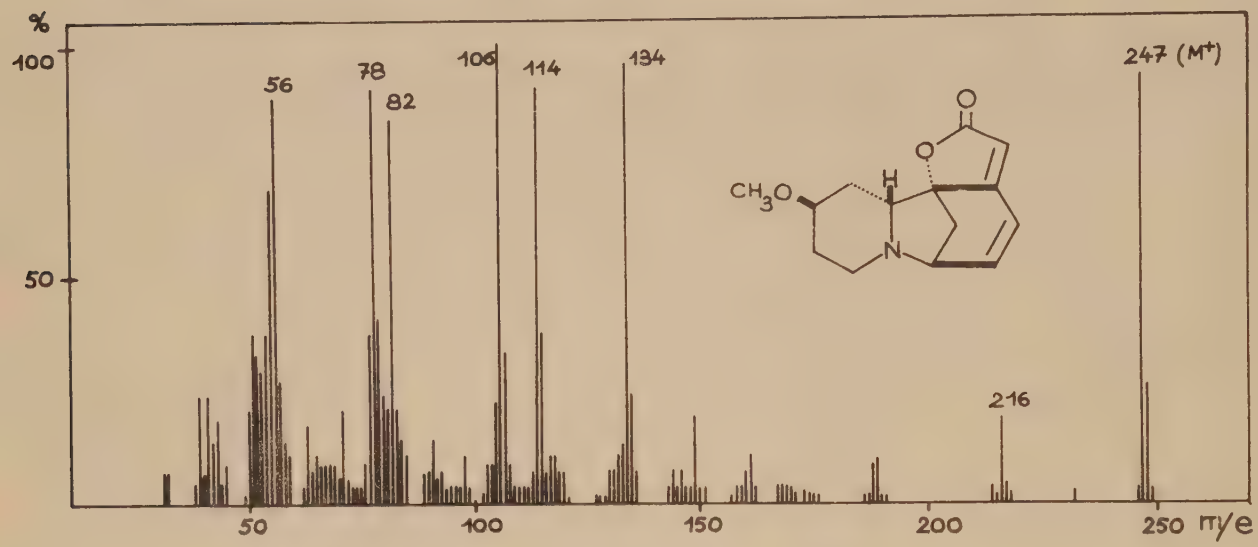


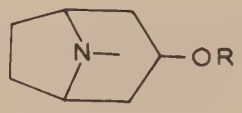
Figure V.3

Spectre de masse de la phyllantine

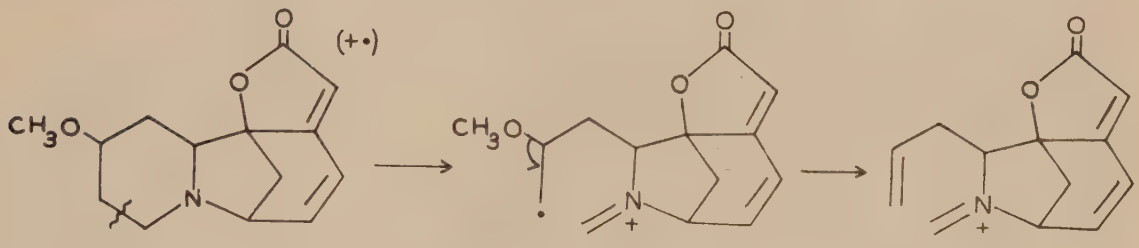
Le pic A du spectre de la sécurinine à m/e = 84 ($C_5H_{10}N^+$) est déplacé dans le spectre de la phyllantine à m/e = 114, indiquant que le groupement méthoxyle est porté par le cycle pipéridinique (114=84+30). La présence du groupement méthoxyle est confirmée par l'apparition de l'ion à m/e=83 correspondant à la perte de méthanol à partir de l'ion à m/e = 114 (pic métastable).

La présence dans le spectre de masse de la phyllantine d'un pic important à m/e=216 (M-31), correspondant à la perte du radical $CH_3O^\bullet$, permet de préciser la position du groupement méthoxyle sur le cycle pipéridinique; l'étude par spectrométrie de masse

des alcaloïdes de la série du tropane (92) montre que la perte du radical RO• (R=H ou COR') semble caractéristique de la position γ de ce groupement par rapport à l'atome d'azote.



Dans le cas de la phyllantine, le mécanisme le plus probable pour la formation de cet ion peut s'écrire :



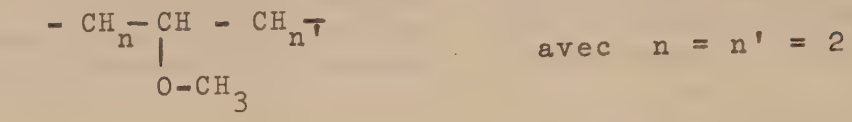
et $CH_3O^•$

Le spectre de RMN de la phyllantine présente les caractéristiques communes aux spectres de la sécurinine et de la phyllochrysine; on observe :

- entre 6,15 et 6,75 ppm deux protons sous forme de la partie AB d'un système ABX (proton 6 et 7),
- le proton 4 sous forme d'un singulet à 5,55 ppm,
- le proton 8 sous forme d'un signal à allure de triplet à 3,82 ppm,
- quatre protons entre 2,30 et 3,00 ppm, parmi lesquels on peut distinguer le quadruplet caractéristique du proton 15α: $J_{15\alpha,15\beta}$ = 9,5 Hz et $J_{15\alpha,8}$ = 4,5 Hz,
- cinq protons entre 1,5 et 2,0 ppm, parmi lesquels le proton 15β sous forme d'un doublet : $J_{15\beta,15\alpha}$ = 9,5 Hz.

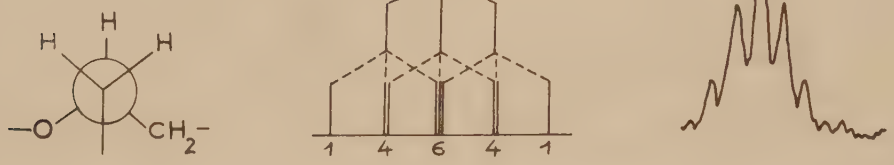
La présence d'un groupement $CH\text{-}OCH_3$ se traduit sur le spectre par l'apparition d'un singulet à 3,23 ppm (trois protons) et d'un signal correspondant à un seul proton sous forme d'un quintuplet régulier centré à 3,62 ppm; ce dernier signal peut

être interprété par un groupement du type :



avec n = n' = 2

Le proton doit alors occuper sur le cycle pipéridinique une position gauche par rapport à tous les hydrogènes adjacents donnant lieu à des constantes de couplage semblables et de faible amplitude (2 à 5 Hz). La prévision théorique dans le cas d'un système A_2B_2X (avec $J_{AB} = 0$) conduit à un quintuplet comme l'indique le schéma suivant :



Le groupement $- CH_2 - \underset{\underset{O - CH_3}{|}}{CH} - CH_2 -$ de la phyllantine pourrait constituer un système assimilable à un système A_2B_2X par suite de la mobilité conformationnelle de la molécule au niveau du cycle pipéridinique; les intensités observées pour les raie constituant le quintuplet s'accordent bien avec les intensités théoriques 1 4 6 4 1.Si n = n' = 2, le groupement méthoxyle doit occuper la position 11 ou 12 sur le cycle pipéridinique.

L'emploi de la méthode de double résonance a permis de choisir entre les deux positions possibles pour le groupe méthoxyle. L'étude des spectres de RMN de la sécurinine et de la phyllochrysine a montré que les trois protons 10α, 10β et 14, voisins de l'atome d'azote, apparaissent à champ plus faible que les autres protons de type cyclanique en position 11, 12 et 13 sur le cycle pipéridinique. On retrouve cette distinction sur le spectre de la phyllantine : les trois protons 10α, 10β et 14 apparaissent dans la région de 2,5 à 2,9 ppm (zone A) les quatre autres protons du cycle pipéridinique apparaissent sous forme d'un massif mal résolu dans la région de 1,5 à 2,0 ppm (zone B).

Si le groupement méthoxyle occupe la position 11, l'irradiation du proton O-CH doit entraîner une perturbation de la zone A et de la zone B.

Si le groupement méthoxyle occupe la position 12, la même expérience ne perturbera que la zone B.

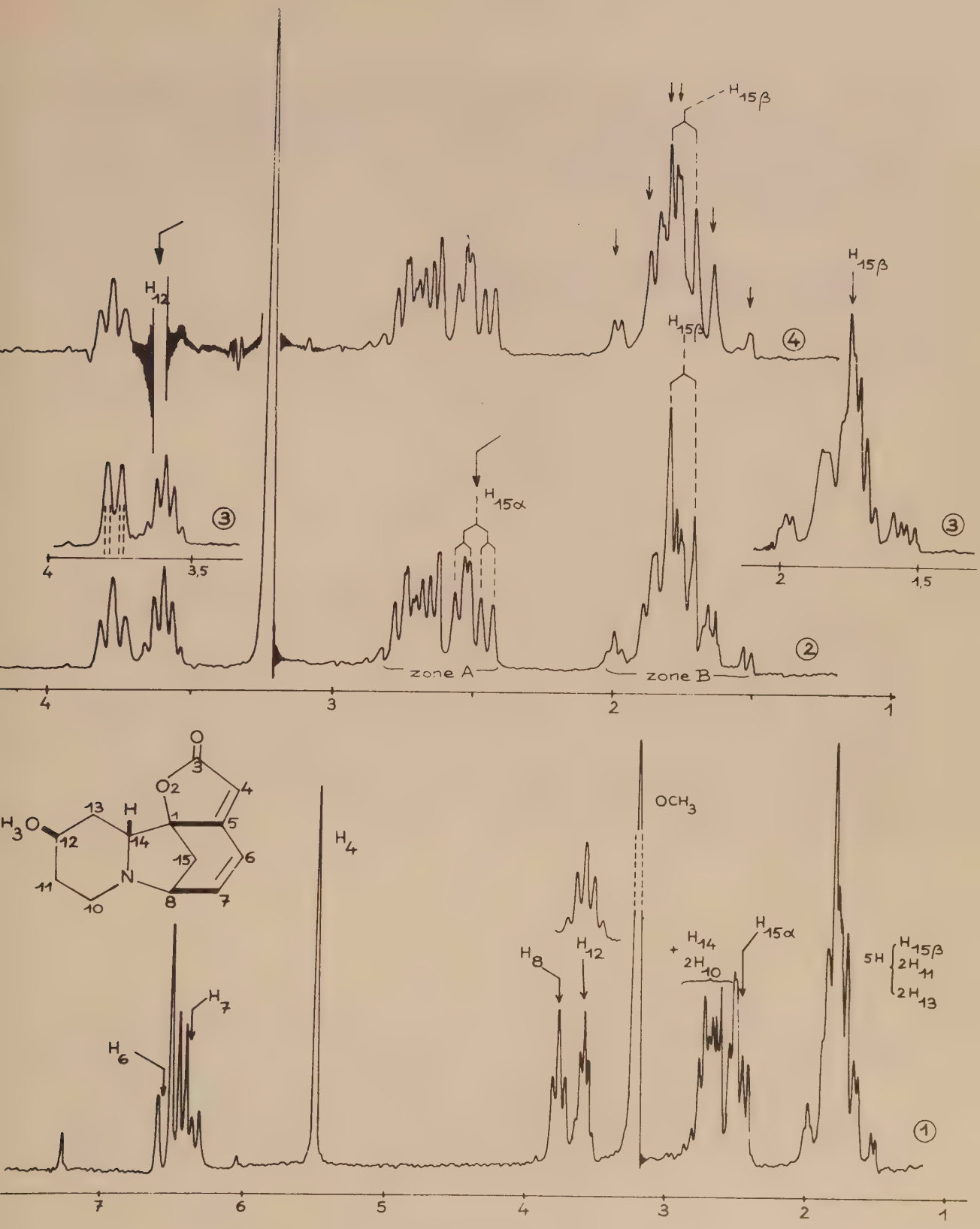
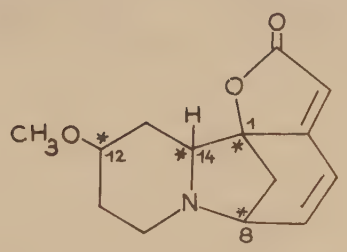


Figure V.4

1/ Spectre à 100 MHz de la phyllantine ($CDCl_3$; TMS)
2/ Agrandissement de la région 1,0 à 4,0 ppm.
3/ Irradiation du proton 15α : découplage des protons 8 et 15β
4/ Irradiation du proton 12 : découplage de la zone B.

L'emploi de la méthode de double résonance (×) avec balayage de la fréquence à 100 MHz a permis d'attribuer la position 12 au groupement méthoxyle comme le montre la figure V.4 : l'irradiation du quintuplet à 3,62 ppm ne se traduit par aucune altération de la zone A mais uniquement par une simplification de la zone B.

B. STEREOCHIMIE DE LA PHYLLANTINE

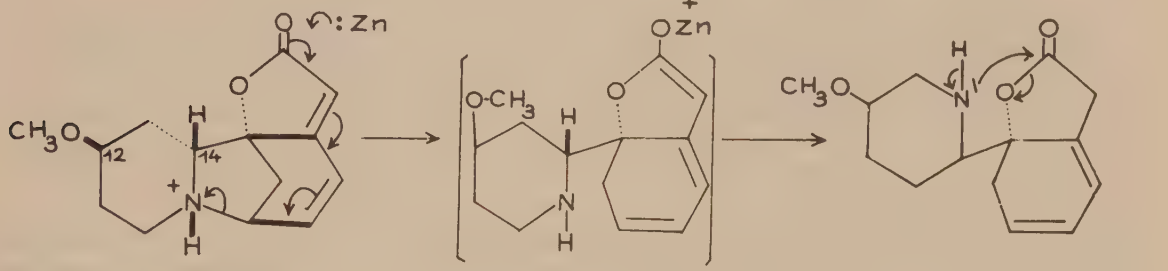


La phyllantine présente quatre carbones asymétriques; trois d'entre eux C_1, C_8 et C_{14} occupent des positions identiques à celles des carbones de même numérotation dans les molécules de sécurinine et de phyllochrysine et l'étude de leur configuration peut être basée sur les résultats acquis pour ces deux molécules; on peut envisager ainsi de déterminer la configuration absolue de ces trois centres d'asymétrie. La connaissance de la configuration relative du quatrième carbone asymétrique C_{12} et de l'un des carbones précédents permettra d'établir la configuration absolue de la phyllantine.

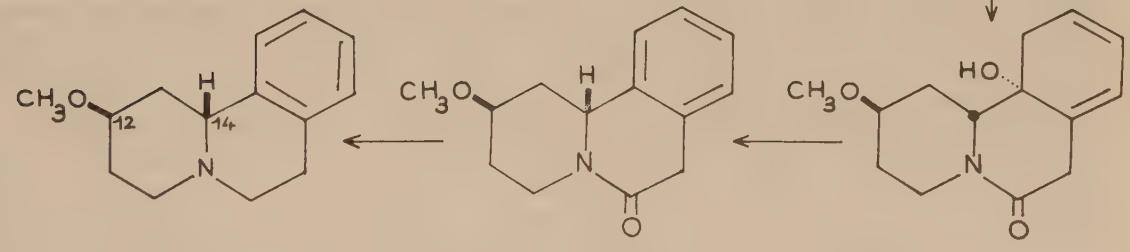
(×) L'emploi du balayage de la fréquence au lieu du balayage du champ magnétique s'imposait dans notre expérience de double irradiation puisque la première méthode permet le découplage simultané de tous les signaux couplés avec un même proton dont le signal est irradié.

I. CONFIGURATION RELATIVE DES CARBONES 12 et 14

La dégradation par le zinc et l'acide sulfurique, suivie d'une réduction par $ALLiH_4$ de la lactame ainsi formée, conduit dans le cas de la sécurinine et de la phyllochrysine aux deux formes énantiomères de la benzo(a)quinolizidine 8 ; dans le cas de la phyllantine, la benzo(a)quinolizidine correspondante doit être substituée par un groupe méthoxyle en position 12. Dans cette réaction, la configuration initiale des carbones asymétriques 12 et 14 est conservée dans les deux carbones asymétriques de la méthoxy-12 benzo(a)quinolizidine (formule 12a); la connaissance de la configuration de cette dernière molécule doit donc permettre d'établir la configuration des carbones 12 et 14 de la phyllantine.



9



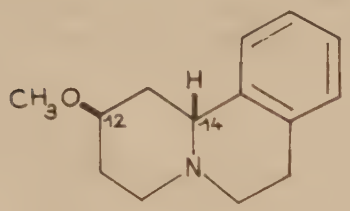
12a 11a

Le traitement de la phyllantine par le zinc et l'acide sulfurique conduit à un produit neutre $C_{14}H_{17}NO_2$ dont le poids moléculaire 231 a été confirmé par la spectrométrie de masse.

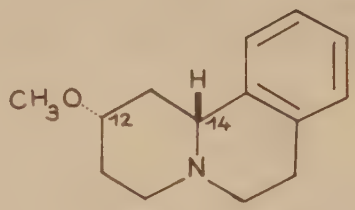
Les spectres IR(N-CO : 1660 cm-1) et de RMN permettent, par analogie avec les deux lactames 5a et 5b préparées à partir de la sécurinine et de la phyllochrysine, d'attribuer à ce produit la structure 11a.

La réduction de la lactame 11a par $ALLiH_4$ dans l'éther conduit à l'amine tertiaire correspondante 12a dont la structure a été établie par comparaison avec l'échantillon racémique 12a préparé par synthèse.

La configuration du carbone substitué par le groupement méthoxyle de la méthoxy-12 benzo(a)quinolizidine ne peut pas être établie de façon satisfaisante par l'emploi de la RMN et de l'IR; il en est de même pour la molécule initiale de phyllantine. Il a donc semblé indispensable de préparer les deux diastéréoisomères 12a et 12c, ce qui a permis une étude comparative de leur stéréochimie.

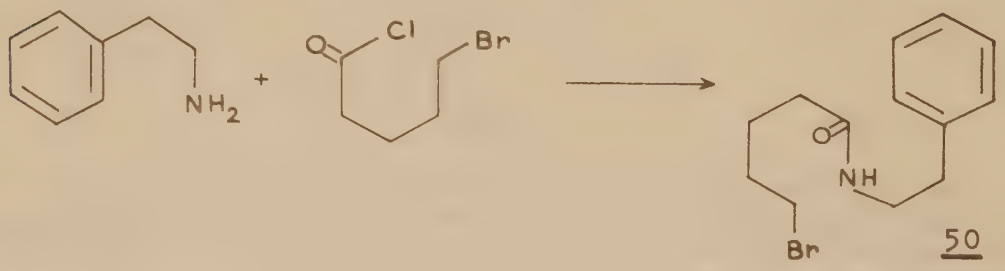


12a

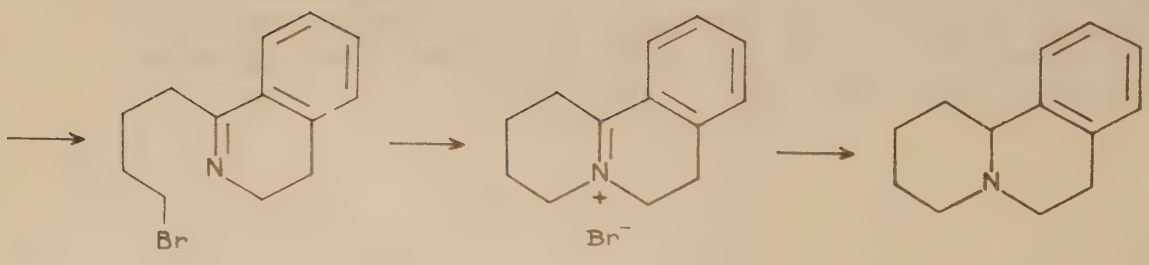


12c

La synthèse de la benzo(a)quinolizidine 8 avait été réalisée par AKABOSHI (93) par cyclisation de l'amide 50 suivant la méthode de BISCHLER-NAPIERALSKI; l'imine intermédiaire 51 n'a pas été isolée car la seconde cyclisation conduisant au produit 52 se fait très rapidement au sein du milieu réactionnel; l'hydrogénation catalytique de ce sel d'immonium en présence de platine Adams conduit à la benzo(a)quinolizidine 8 racémique, isolée sous forme de chlorhydrate; le rendement global des trois étapes est de 45%.



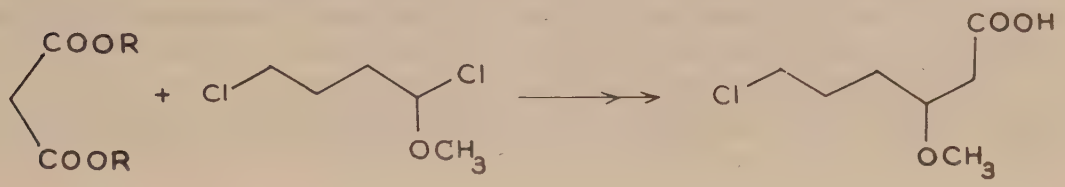
50



51 52 8

Dans une première étape, un schéma analogue avait été prévu pour la préparation éventuelle de la méthoxy-12 benzo (a)quinolizidine.

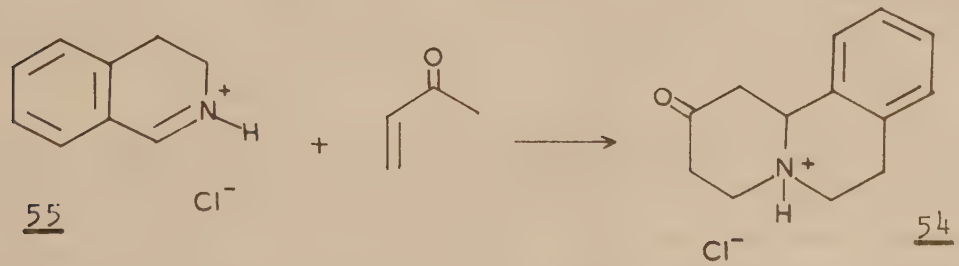
Cependant, dans la chaîne des réactions suivantes :



53

devant conduire à l'acide chloro-5 méthoxy-3 pentanoïque, l'étape correspondant à la décarboxylation du produit de condensation malonique s'est avérée impraticable par suite d'une perte partielle du groupement méthoxyle; un résultat analogue avait été signalé par MORGAN et POLGAR (94) lors de la préparation de l'acide chloro-5 méthoxy-3 propyl-2 pentanoïque au cours de laquelle ils avaient constaté l'élimination facile de méthanol au moment de la décarboxylation du produit intermédiaire de condensation malonique. Pour cette raison, cette voie synthétique a été abandonnée, d'autant plus que l'observation de la fragilité du groupement méthoxyle semblait interdire l'emploi des conditions drastiques utilisées dans la cyclisation de BISCHLER-NAPIERALSKI.

Récemment, BEKE et SZANTAY (95) ont décrit un procédé de préparation de l'oxo-12 benzo(a)quinolizidine 54; le chlorhydrate de la dihydro-3,4 isoquinoléine 55 (×) condensé avec la méthylvinyl-cétone conduit avec un bon rendement au chlorhydrate de l'oxo-12 benzo(a)quinolizidine 54. Ce dérivé constitue une excellente matière pour la préparation de dérivés de la benzo(a)quinolizidine substituée en position 12.



55 54

(×) Cette matière première a été préparée par une méthode nouvelle; voir appendice A, à la fin du chapitre V.

Notre démarche en vue de préparer les deux méthoxy-12 benzo(a)quinolizidines diastéréoisomères 12a et 12c, a consisté en la méthylation des alcools isomères 56a et 56c obtenus par réduction de la fonction cétone de l'amino-cétone 54.

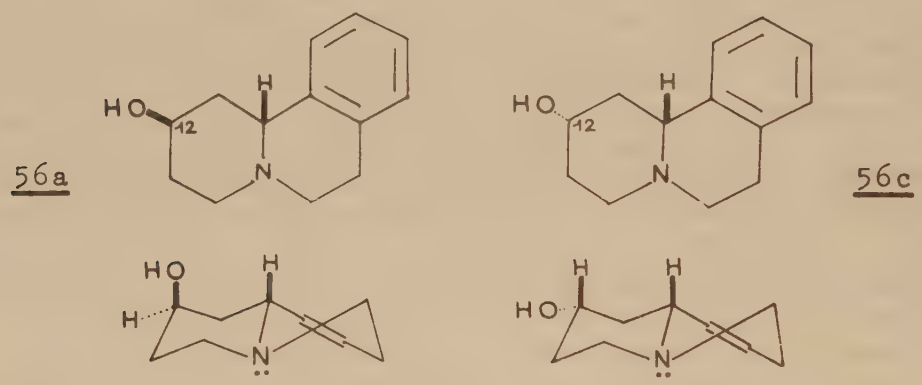
La configuration des carbones asymétriques 12 et 14 a été établie par l'étude comparée des alcools isomères 56a et 56c ces deux molécules se prêtant mieux à une telle étude que les isomères méthoxylés 12a et 12c.

Nous décrirons successivement la préparation des dérivés hydroxylés et des dérivés méthoxylés.

a) Hydroxy-12 benzo(a)quinolizidines 56a et 56c (×)

Préparation

La réduction de la fonction cétone de l'oxo-12 benzo (a)quinolizidine 54 peut conduire en principe aux deux alcools diastéréoisomères 56a et 56c.



56a 56c

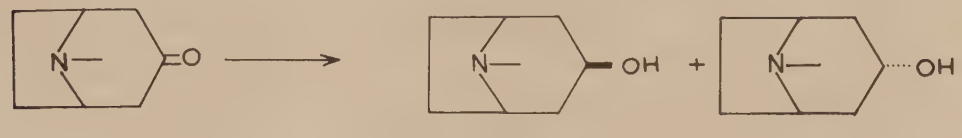
Si l'on admet, et ceci est démontré dans la suite de l'exposé que la fusion des cycles A et B est trans, les deux alcools isomères se distinguent l'un de l'autre par la conformation du groupement hydroxyle, axiale pour 56a et équatoriale pour 56c.

Il est possible d'envisager pour la réduction de la fonction cétone l'emploi de méthodes utilisées dans la réduction de certaines amino-cétones cycliques (voir tableau I)

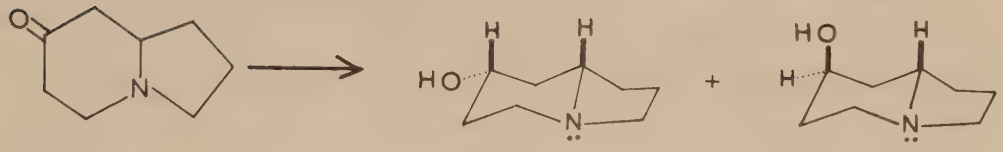
(×) Suivant la nomenclature établie en chimie organique, ces produits doivent être nommés : hydroxy-2 hexahydro-1,2,3,4,6, benzo(a)quinolizine-11bH.

Dans tous les cas, l'épimère équatorial est obtenu de façon trés prépondérante en se plaçant dans les conditions de l'équilibre entre les deux isomères (Na/éthanol).

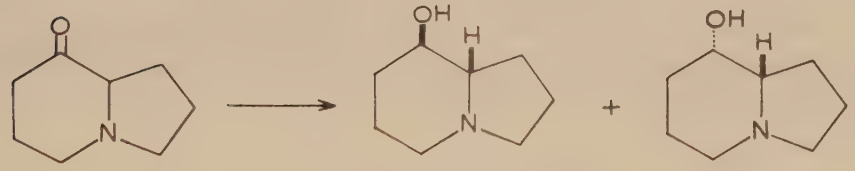
La réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther n'est dans aucun cas stéréospécifique et elle conduit à des pourcentages des deux isomères variables suivant la structure de la cétone; l'amino-cétone 60 fournit l'isomère équatorial de façon très prépondérante (92%) : la structure de cette γ-amino-cétone, proche de celle de la benzoquinolizidone 54, nous a conduits à envisager la réduction par l'hydrure d'aluminium et lithium (×) de cette dernière molécule pour préparer l'alcool équatorial 56c.



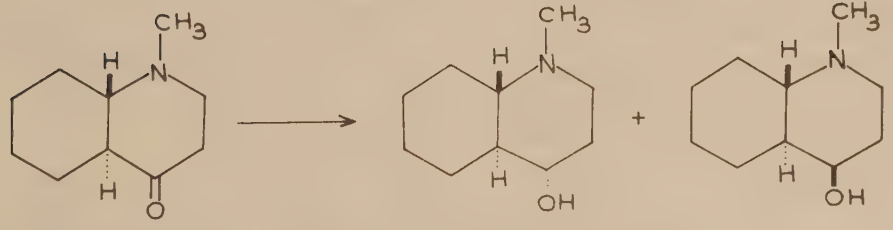
57 58 59



60 61 62



63 64 65



66 67 68

(×) Nous avons employé en fait l'hydrure d'aluminium et lithium terbutoxylé qui semble conduire à des résultats plus stéréospécifiques (96).

Cétone	conditions expérimentales	alcool équatorial %	alcool axial %
		pseudotropanol 58	tropanol 59
	Na/EtOH/toluène reflux 3h	85	11
	équilibration tropanol Na/alcool isoamylique reflux 12h	91	8
tropinone 57	$LiAlH_4$/ether	55	45
(réf. 97)	reflux 0,5 à 5h		
	isopropylate d'Al/isopropanol. Reflux 1,5h	29	71
	équilibration pseudotropanol. Isopropylate d'Al/isopropanol. Reflux 288h.	88	11
		dérivé 61	dérivé 62
	Na/EtOH/benzène. Reflux	96	4
60	$LiAlH_4$/éther	92	8
(réf. 98)	PtO_2 /EtOH	76	24
	C/Ru 5% EtOH	55	45
		dérivé 64	dérivé 65
	Na/EtOH/benzène. Reflux	73	27
63	$LiAlH_4$/ether	77	23
(réf. 98)	PtO_2/EtOH	40	60
	C/Ru 5% EtOH	18	82
		dérivé 67	dérivé 68
	Na/EtOH	95	
66	$LiAlH_4$	30	70
(réf. 99)	PtO_2/AcOH	91	9

TABLEAU I

Le tableau I indique que l'isomère axial est obtenu avec un rendement optimum par réduction catalytique ou par réduction suivant MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY par l'isopropylate d'aluminium dans l'isopropanol.

1) Hydrogénation catalytique de la benzoquinolizidone 54

En général, l'hydrogénation catalytique en milieu acide d'une cyclohexanone substituée conduit surtout à l'alcool axial; les rendements sont très sensibles aux conditions expérimentales : il semble que le dérivé axial soit d'autant plus prépondérant que le temps de réaction est plus court; le plus souvent, les réductions sont faites en présence de platine en utilisant l'acide acétique comme solvant avec ou non addition d'un acide minéral : dans ces conditions la réduction est suffisamment rapide pour éviter l'équilibration entre les deux isomères (100).

L'hydrogénation catalytique de la benzoquinolizidone 54 a été faite en solution dans l'acide acétique additionné de BrH et en présence de catalyseur au platine Adams; cette réduction a conduit à un mélange complexe de produits qui n'ont pas été identifiés; on peut penser, pour expliquer la complexité du résultat, à la possibilité d'une hydrogénolyse de la liaison C_{14}-N de type benzylique conduisant à une amine secondaire ; pour cette raison, la réduction catalytique a été abandonnée.

2) Réduction par $ALLiH(O\text{-}tBu)_3$ de la benzoquinolizidone 54

La réduction par l'hydrure d'aluminium et lithium terbutoxylé (96) de l'oxo-12 benzo(a)quinolizidine 54 en solution dans le tetrahydrofuranne conduit à un produit pratiquement unique, alcool B devant correspondre à la structure 56c, dans laquelle le groupement hydroxyle occupe la position équatoriale.

3) Réduction suivant MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY

La réduction par l'isopropylate d'aluminium d'une cyclohexanone substituée conduit à un mélange de deux alcools épimères :

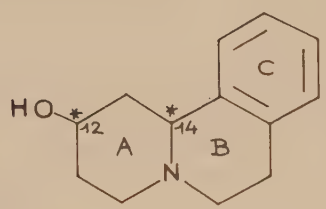
$$\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>\!C=O + (CH_3)_2CHOH \underset{}{\overset{Al(O\text{-}iPr)_3}{\rightleftharpoons}} \begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>\!CHOH + (CH_3)_2CO$$

La proportion relative des deux alcools dépend du temps de réaction; lorsque ce temps est court, le principal produit obtenu est le produit cinétique, l'alcool axial; la prolongation de ce temps permet, par la réaction inverse d'oxydation selon OPPENAUER, une équilibration constante des deux alcools qui aboutit finalement pour un temps suffisamment long à une prédominance de l'alcool équatorial, thermodynamiquement le plus stable (100) : dans le cas de la tropinone 57 (tableau I) le reflux pendant une heure et demie fournit 71% de tropanol, ce pourcentage s'abaissant à 11% par prolongation de la réaction.

La réduction de l'amino-cétone 54 par l'isopropylate d'aluminium en solution dans l'isopropanol à reflux a été poursuivie pendant un temps assez court (30 à 45 mn), conduisant à la disparition presque totale de la cétone de départ (chromatographie analytique sur couche mince); le mélange réactionnel est alors constitué de deux alcools A et B, de polarité très semblable, qui ont pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice en utilisant des solvants saturés d'ammoniac (voir partie expérimentale). L'alcool A est élué en début de chromatographie par le benzène et l'alcool B par des mélanges de benzène et d'éther; ce dernier produit a été identifié à l'alcool précédemment obtenu par réduction de la benzoquinolizidone 54 par $AlLiH(O\text{-}tBu)_3$.

Le rendement de l'opération est de 23% en alcool A et 43% en alcool B; les fractions intermédiaires de la chromatographie (environ 30% en poids) constituent un mélange des deux alcools A et B.

Etude stéréochimique des alcools A et B



Les spectres de RMN des alcools A et B présentent pour le proton 12 des signaux dont la position et la multiplicité sont caractéristiques d'un proton équatorial pour l'alcool A et d'un proton axial pour l'alcool B.

	δ Proton 12 (ppm)	multiplicité
alcool A	4, 17	quintuplet, $\Delta\nu$ = 12 Hz
alcool B	3, 63	septuplet , $\Delta\nu$ = 30 Hz

D'une façon générale, un proton en position équatoriale sur un cyclohexane apparaît sur le spectre de RMN pour une valeur de δ supérieure à celle d'un proton de même nature occupant la position axiale; la différence est de l'ordre de 0,2 à 0,4 ppm (101).

Le proton 12 apparaît à $\delta = 4,17$ pour l'alcool A et à $\delta = 3,63$ pour l'alcool B en accord avec une position équatoriale de ce proton dans l'alcool A et axiale dans l'alcool B.

alcool A alcool B

La multiplicité observée pour le signal du proton 12 rend compte de cette assignation :

- le quintuplet à 4,17 ppm, $\Delta\nu = 12$ Hz, de l'alcool A correspond à un proton équatorial pour lequel on observe des couplages vicinaux d'égale amplitude (environ 3 Hz) du type équatorial-équatorial et axial-équatorial.

- le septuplet à 3,63 ppm, $\Delta\nu = 30$ Hz, de l'alcool B traduit la position axiale du proton 12 pour lequel on observe des couplages vicinaux du type axial-axial de valeur nettement supérieure ($J = 8$ à 10 Hz) à celle des couplages du type axial-équatorial ($J = 3$ à 5 Hz).

L'étude par infra-rouge de la liaison O-H montre aussi bien pour l'alcool A que pour l'alcool B une position de la vibration de valence caractéristique de la conformation du groupement OH :
l'absorption à 3632 cm-1 pour l'alcool A et 3627 cm-1 pour l'alcool B correspond à une position axiale du groupement OH dans le premier cas et à une position équatoriale dans le deuxième cas; la différence observée, 5 cm-1, est en accord avec les résultats obtenus par spectrométrie IR concernant la configuration des cyclohexanols (102).

L'examen de l'absorption dans la région 2700-2800 cm-1 des spectres IR des deux alcools montre que l'enchaînement des cycles A et B est trans par suite de la présence des bandes "trans quinolizidine" de Bohlmann :

alcool A : 2770 et 2810 cm-1
alcool B : 2750 et 2805 cm-1

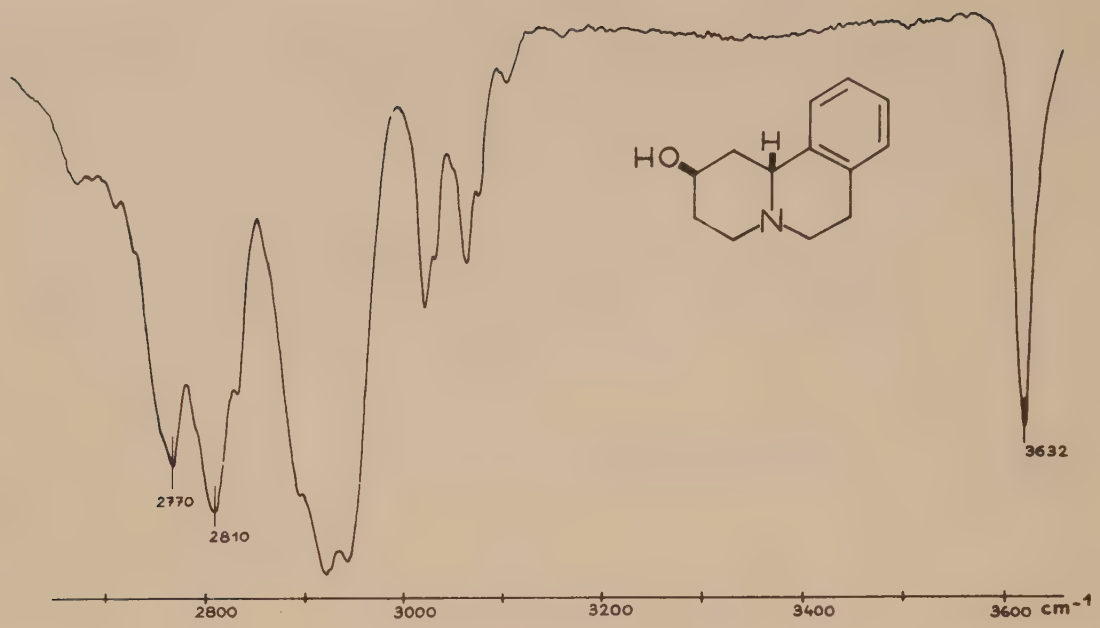


Figure V.5

Spectre IR dans la région 2600-3700 cm^{-1} de l'alcool A. (CCl_4; concentration : 0,005 mole/litre).

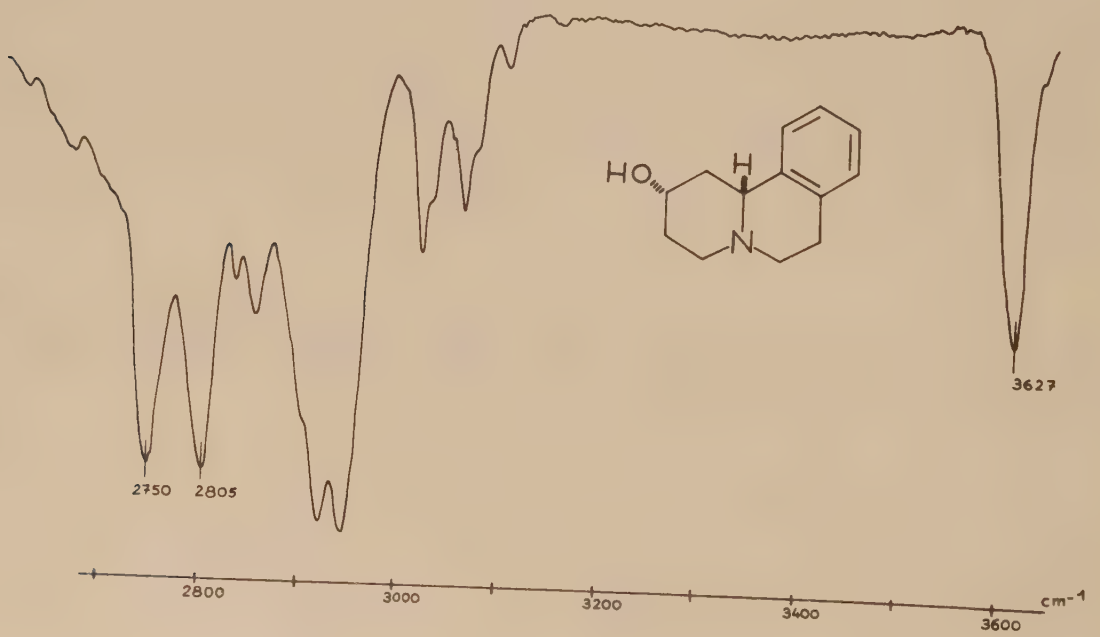


Figure V.6

Spectre IR dans la région 2600-3700 cm-1 de l'alcool B. (CCl_4; concentration : 0,005 mole/litre).

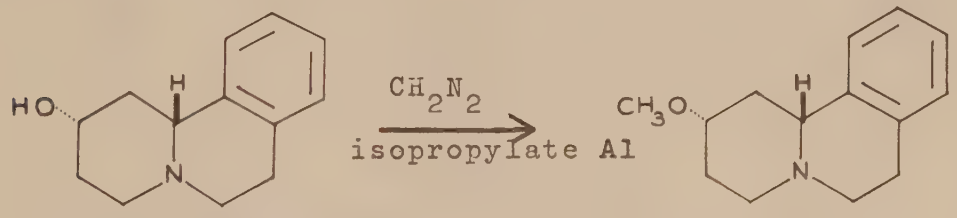
L'absence de liaison hydrogène intramoléculaire confirme les structures respectives 56a et 56c pour les alcools A et B.

b) Methoxy-12 benzo(a)quinolizidines 12a et 12c (×)

La présence d'un atome d'azote basique dans un amino-alcool tel que les hydroxy-12 benzo(a)quinolizidines 56a et 56c conduit à rechercher des réactifs de méthylation du groupement alcool ne donnant pas de réaction secondaire au niveau de l'azote.

L'éther méthylique de la yohimbine a pu être obtenu avec un très bon rendement par action sur cet amino-alcool du diazométhane en présence d'isopropylate d'aluminium (103).

L'application de ce procédé à l'alcool 56c, comportant un hydroxyle équatorial, conduit de façon quantitative au dérivé méthoxylé 12c correspondant; ce produit n'est pas identique à la méthoxy-12 benzo(a)quinolizidine, obtenue par dégradation de la phyllantine, bien que les spectres IR et de RMN de ces deux dérivés offrent de grandes ressemblances. On peut donc conclure que la méthoxy-12 benzoquinolizidine de dégradation doit correspondre à la structure 12a dérivant de la méthylation de l'alcool 56a. La méthylation de cet alcool, comportant un hydroxyle axial, par la méthode au diazométhane-isopropylate d'aluminium laisse le produit de départ intact même après prolongation de la durée de la réaction (5 jours).

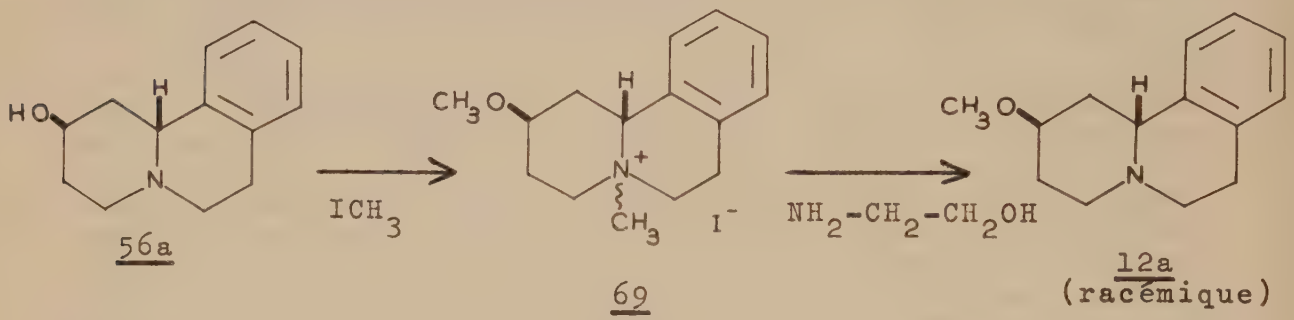


56c 12c

Une méthode générale de méthylation du groupement hydroxyle, utilisée dans la perméthylation des sucres (104), consiste à traiter un dérivé hydroxylé en solution dans le diméthylformamide par l'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent. L'application de ce procédé à un amino-alcool est compliquée du fait d'une quaternarisation de l'atome d'azote (105) conduisant à un dérivé O,N perméthylé.

(×) Méthoxy-2 hexahydro-1,2,3,4,6,7 benzo(a)quinolizine-11bH.

Il apparaît cependant possible de déméthyler un sel d'ammonium quaternaire par traitement à reflux dans l'éthanolamine (106, 107).
Dans ces conditions, l'hydroxy-12 benzo(a)quinolizidine 56a conduit à un dérivé quaternaire 69 non isolé, correspondant à la méthylation totale de la molécule; le dérivé 69 traité à l'ébullition dans l'éthanolamine donne avec un rendement quantitatif la méthoxy-12 benzo(a)quinolizidine 12a sous forme racémique; les spectres IR (en solution) et de RMN sont parfaitement identiques à ceux du produit optiquement actif obtenu à partir de la phyllantine (figure V.7).



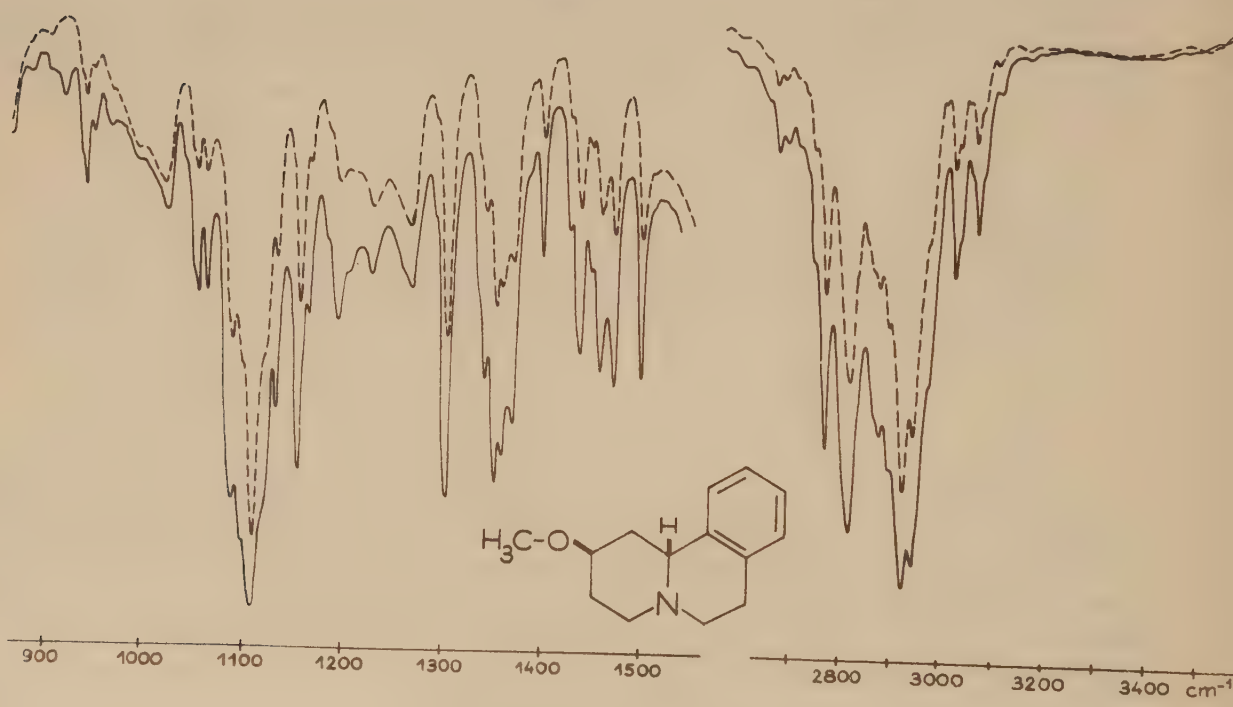
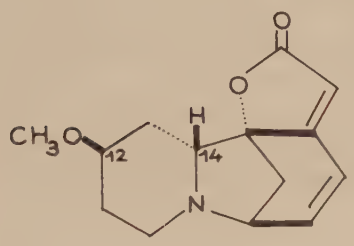


Figure V.7

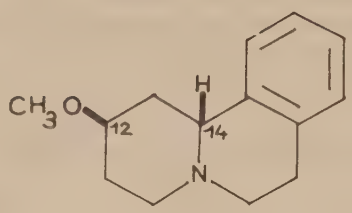
Spectres IR (solvant : CCl_4) :

- Trait plein: produit racémique obtenu par synthèse.
- pointillé : produit de dégradation de la phyllantine.

La synthèse de la méthoxy-12 benzo(a)quinolizidine 12a confirme la position 12 du groupement méthoxyle dans la molécule de phyllantine et conduit à adopter pour cet alcaloïde la même configuration relative cis entre le groupement méthoxyle en position 12 et l'hydrogène en position 14 que celle observée sur la molécule 12a.



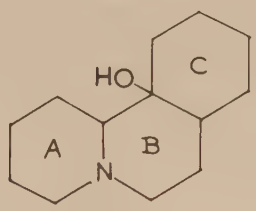
9



12a

II. CONFIGURATION RELATIVE DES CARBONES 1 et 14

Dans l'introduction à ce travail, nous avons mentionné que l'étude stéréochimique de la sécurinine et de la phyllochrysine pouvait être abordée par celle des amino-alcools de formule plane 14 dérivant de ces alcaloïdes :



14

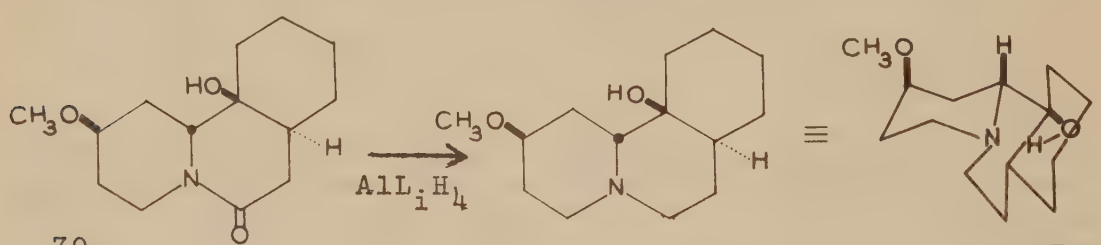
La présence simultanée sur le spectre IR des bandes "trans quinolizidine" de Bohlmann indiquant la fusion trans des cycles A et B et d'une liaison hydrogène entre le groupement OH et l'azote est caractéristique du groupe d'amino-alcools (quatre isomères) provenant de la phyllochrysine (ou de son inverse optique); l'absence des bandes "trans quinolizidine" et la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire , ou l'inverse, sont caractéristiques du groupe d'amino-alcools (quatre isomères) provenant de la sécurinine (ou de son inverse optique, la virosécurinine).

série	bandes "trans" 2700-2800 cm-1	liaison hydrogène
"sécurinine"	$\overline{+}$	$\overline{+}$
"phyllochrysine"	+	+
phyllantine	- (aucune absorption)	+ 3503 cm-1 (OH lié uniquement)

TABLEAU II

L'hydrogénation catalytique de la phyllantine conduit à un dérivé hexahydrogéné avec un rendement de 22% correspondant au lactame-carbinol 70.

Il faut remarquer que l'hydrogénation catalytique de la phyllochrysine et de la sécurinine donne des résultats très différents en ce qui concerna la formation par hydrogénolyse du composé hexahydrogéné correspondant au lactame-carbinol de formule 2 (voir introduction) : le rendement est de 20% dans le cas de la sécurinine et de 63% pour la phyllochrysine (53); cette observation permet déjà de ranger la phyllantine dans la série "sécurinine" ce qui est confirmé comme suit :



70 71

La réduction de la lactame 70 par l'hydrure d'aluminium et lithium en solution dans le tetrahydrofuranne conduit à l'amino-alcool 71.

Le spectre IR de cet amino-alcool (figure V.8) est caractérisé par l'absence des bandes "trans quinolizidine" dans la région 2700-2800 cm-1 et la présence d'une forte bande OH lié à 3503 cm-1.

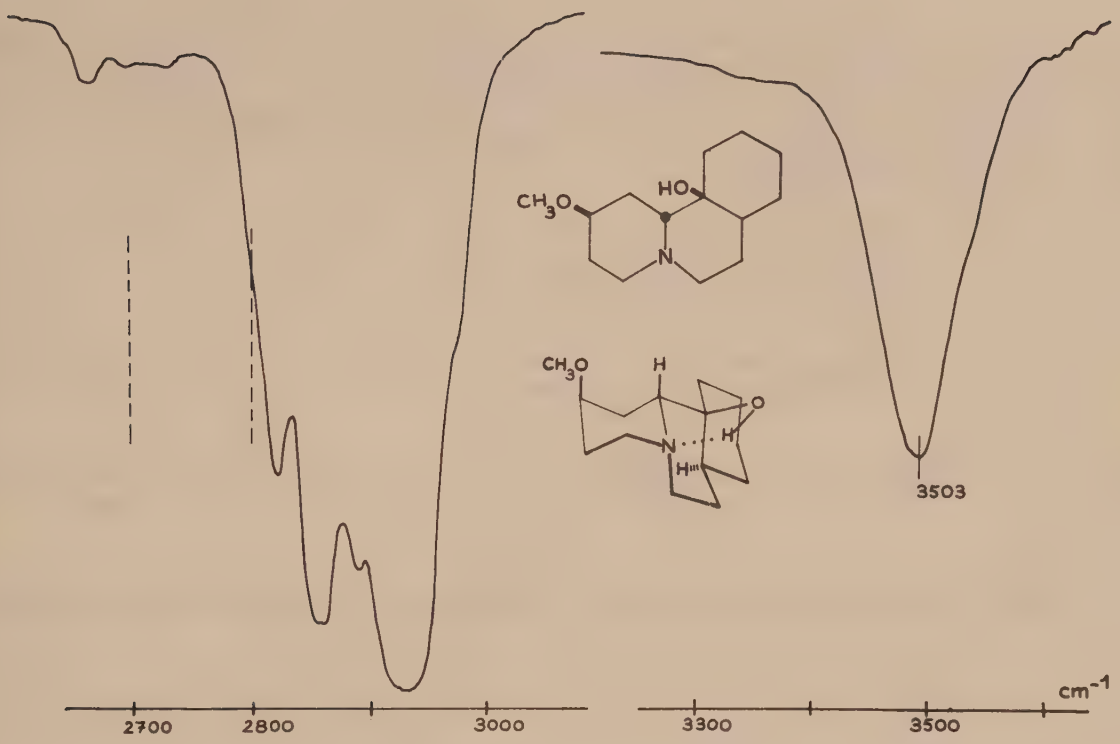


Figure V.8

Spectre IR dans la région 2600-3700 cm-1 de l'amino-alcool 71. (solvant CCl_4; concentration : 0,005 mole/litre).

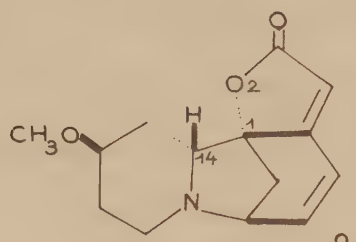
L'appartenance de la phyllantine à la série "sécurinine" est d'autre part confirmée par la valeur de la vitesse d'iodométhylation de cet alcaloïde",

phyllantine	$5,5 \times 10^{-4}$	sec^{-1}
sécurinine	$1,7 \times 10^{-4}$	sec^{-1}
phyllochrysine	$45,3 \times 10^{-4}$	sec^{-1}

et par la facilité avec laquelle l'hydrogénation catalytique (charbon palladié, méthanol) conduit à un dérivé tetrahydrogéné (×).

(×) La tetrahydrophyllochrysine n'a pas pu être obtenue dans les mêmes conditions, la réaction s'arrêtant au stade de la dihydrophyllochrysine; d'après Horii et coll. (11) l'emploi d'acide acétique comme solvant et d'un catalyseur au platine permet l'obtention du dérivé tetrahydrogéné.

L'étude stéréochimique de la phyllantine conduit à adopter pour cet alcaloïde la configuration relative trans entre l'hydrogène en position 14 et la liaison C_1-O_2, caractéristique de la molécule de sécurinine la et de l'antipode optique, la virosécurinine lb.



9

III. CONFIGURATION ABSOLUE ET CONFORMATION DE LA PHYLLANTINE

Les courbes de dichroïsme circulaire de la phyllantine dans l'éthanol et dans l'hexane ressemblent fortement à celles de la sécurinine, aussi bien par le signe que par l'intensité des deux effets Cotton à λ = 255 mμ et 325 mμ (cf. chapitre III tableau II).

Ethanol	λ = 254mμ, $\Delta\varepsilon$ = -9,2	λ = 325mμ, $\Delta\varepsilon$ = -11,0
Hexane	λ = 250mμ, $\Delta\varepsilon$ =-13,8	λ = 326mμ, $\Delta\varepsilon$ = -11,8
Ethanol chlorhydrique	λ = 255mμ, $\Delta\varepsilon$ =-25,0	disparaît

TABLEAU III

La faible variation de la position du maximum de l'effet Cotton à grande longueur d'onde par passage de l'hexane à l'éthanol confirme une fois de plus l'appartenance de la phyllantine à la série "sécurinine"; la présence de cet effet Cotton explique le signe négatif et la forte valeur du pouvoir rotatoire de la phyllantine : $[\alpha]_D$ - 898°.

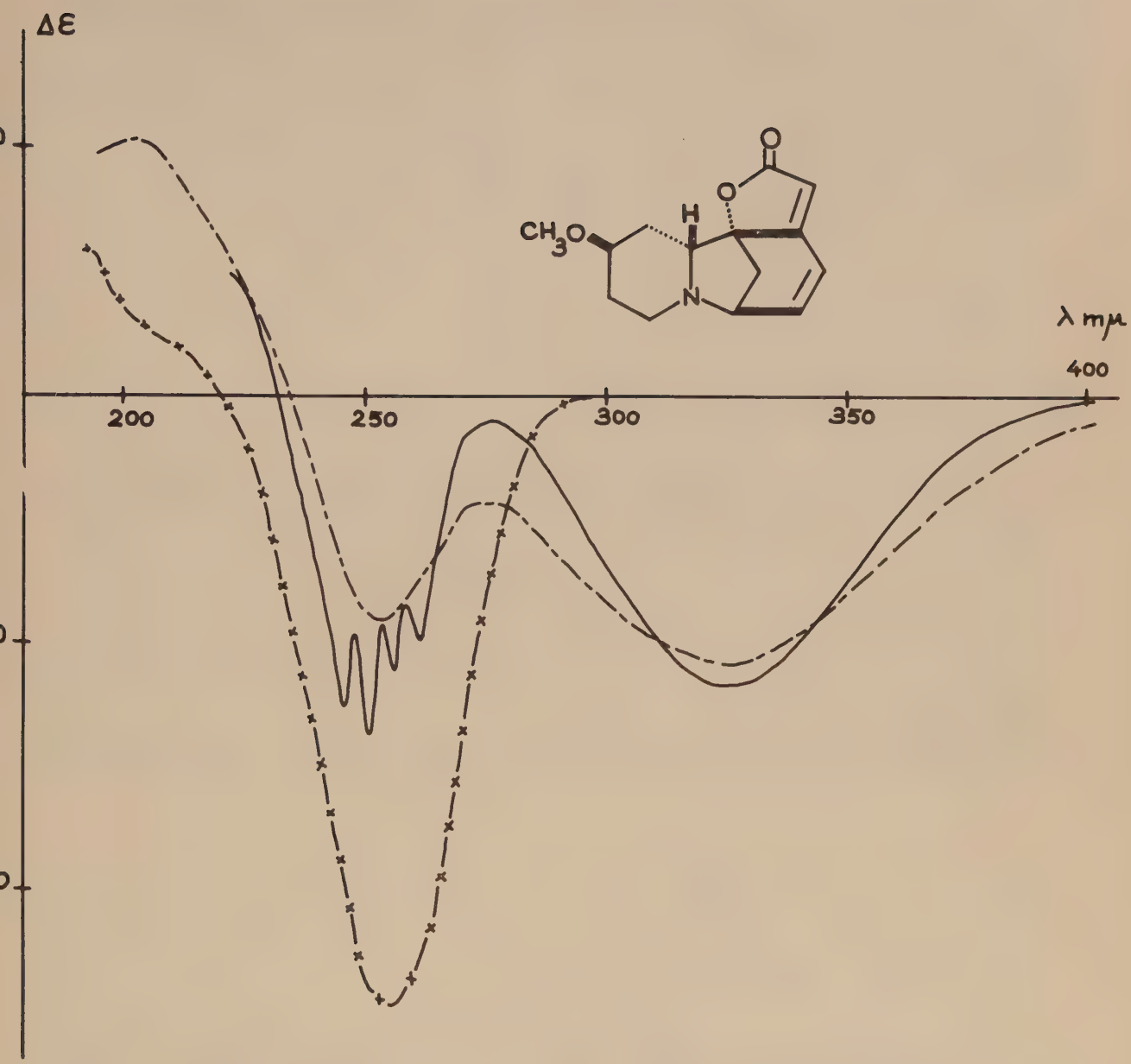
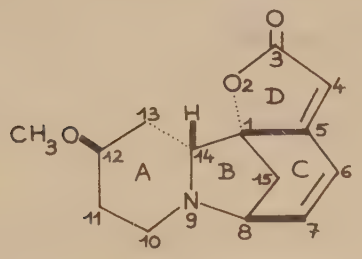


Figure V.9

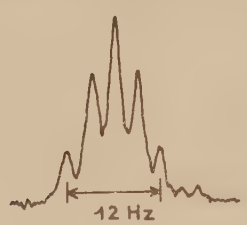
Courbes de dichroïsme circulaire de la phyllantine :

——— hexane
-.-.-. éthanol
-×-×-× éthanol chlorhydrique

Il est donc démontré que la phyllantine a la même configuration absolue que la sécurinine en ce qui concerne les carbones asymétriques 1,8 et 14; la configuration relative du groupement méthoxyle par rapport à l'hydrogène 14 ayant été établie, la phyllantine doit être formulée comme la méthoxy-12β **sécurinine** ou oxa-2 oxo-3 aza-9 méthoxy-(12R) tetracyclo [6.6.1.$0^{1,5}$.$0^{9,14}$] pentadécadiène-4,6 (1S) (8S) (14R).



L'effet Cotton à 325 mμ doit être relié à la bande d'absorption secondaire du spectre UV de la phyllantine (figure V.2) à 327 mμ log ε = 3,24; la transition correspondante doit être attribuée comme dans le cas de la sécurinine et de la phyllochrysine, à l'effet d'homoconjugaison entre l'azote et le chromophore butélonide conjugué; en effet, par acidification, la bande d'absorption UV ainsi que l'effet Cotton qui lui est associé disparaissent, en même temps que la solution jaune initiale devient incolore.
La conformation préférentielle de la phyllantine correspond donc à la fusion cis des cycles A et B, comme pour la sécurinine.



Le quintuplet observé sur le sepctre de RMN pour le proton 12 semble indiquer que celui-ci occupe une position gauche par rapport aux quatre protons adjacents sur les carbones 11 et 13.

La conformation la plus probable pour le cycle A correspond à une forme croisée représentée sur la figure V.11.

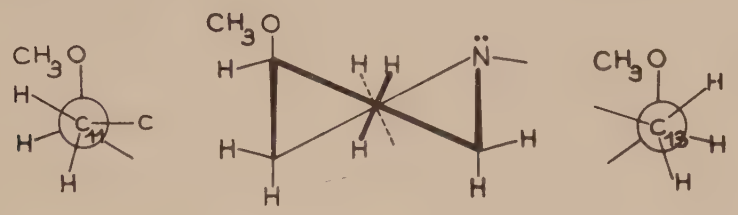


Figure V.11

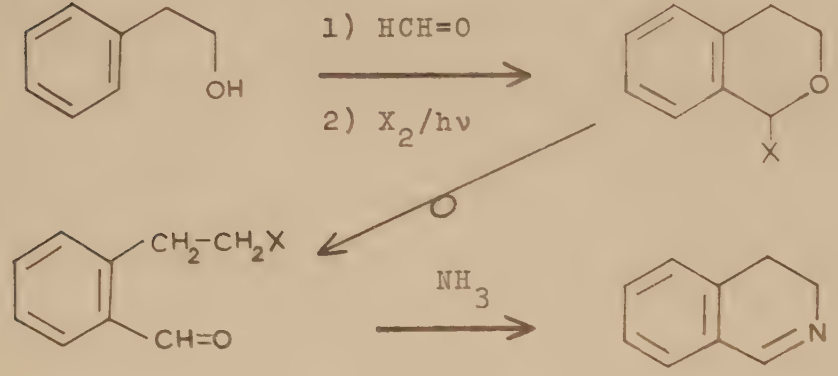
Il faut souligner qu'il n'était pas possible par le seul examen du spectre de RMN de la phyllantine d'établir la configuration de cet alcaloïde et en particulier la configuration du carbone 12, cette assignation nécessitant une connaissance précise de la conformation de la molécule.

APPENDICE A

Nouvelle préparation de la dihydro-3,4 isoquinoléine 55

La dihydro-3,4 isoquinoléine a été préparée depuis longtemps par cyclisation de la N-formyl β-phényléthylamine suivantla méthode de BISCHLER-NAPIERALSKI; mais le rendement est faible et n'excède pas dans les meilleures conditions 30% (108 109, 110); récemment, DALE et coll. (111) ont pu améliorer la réaction (Rdt 82%) par l'emploi de l'acide polyphosphorique.

Une autre voie de préparation de la dihydro-3,4 isoquinoléine à été décrite récemment par SCHMITZ (112), conduisant à partir de l'alcool phényléthique au produit attendu avec un rendement de 67%:

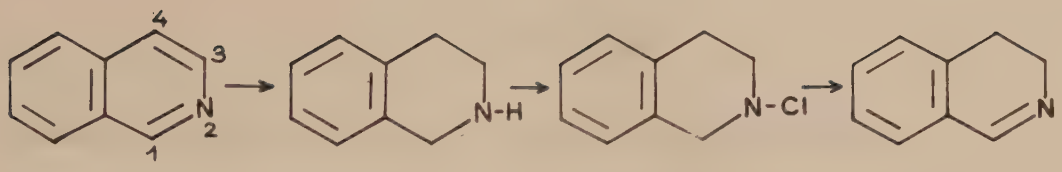


55

Nous avons pensé que la dihydro-3,4 isoquinoléine pourrai être obtenue de façon très directe à partir de la tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 72 par la méthode de RUSCHIG (113) permettant de passer d'une amine secondaire à une fonction imine par l'intermédiaire d'une chloramine :

En effet, la tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine traitée par la N-chlorosuccinimide conduit à une chloramine 73 qui élimine facilement (×) une molécule d'acide chlorhydrique par action d'une base pour donner l'imine 55; le bon rendement de la préparation peut être attribué au fait que l'élimination de HCl à partir de la chloramine 73 doit se faire de préférence avec l'hydrogène benzylique en position 1.

(×) Dans cette préparation, il est indispensable de ne pas chercher à isoler la chloramine 73; les essais que nous avons faits ont montré que ce produit se décomposait brutalement par évaporation de ses solutions.



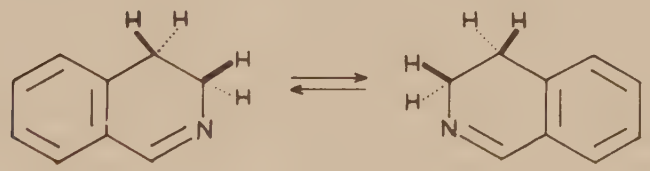
72 73 55

Le rendement de cette nouvelle préparation de la dihydro-3,4 isoquinoléine à partir de l'isoquinoléine est de l'ordre de 60-65%.

La dihydro-3,4 isoquinoléine 55 a été identifiée par préparation de son picrate F 176-179° (Beilstein, 174-176°). Le spectre de RMN (figure V.12) de cette molécule confirme sa structure; on observe :

- un triplet à 8,22 ppm, J=2,2 Hz, correspondant au proton iminique en position 1.

- les quatre protons en position 3 et 4 apparaissent sur le spectre sous forme de la partie A_2B_2 d'un système A_2B_2X, facilement identifiable; l'équivalence des deux protons en position 3 et de ceux en position 4 est due à l'équilibre rapide entre les deux formes énantiomères 55a et 55b.



55a 55b

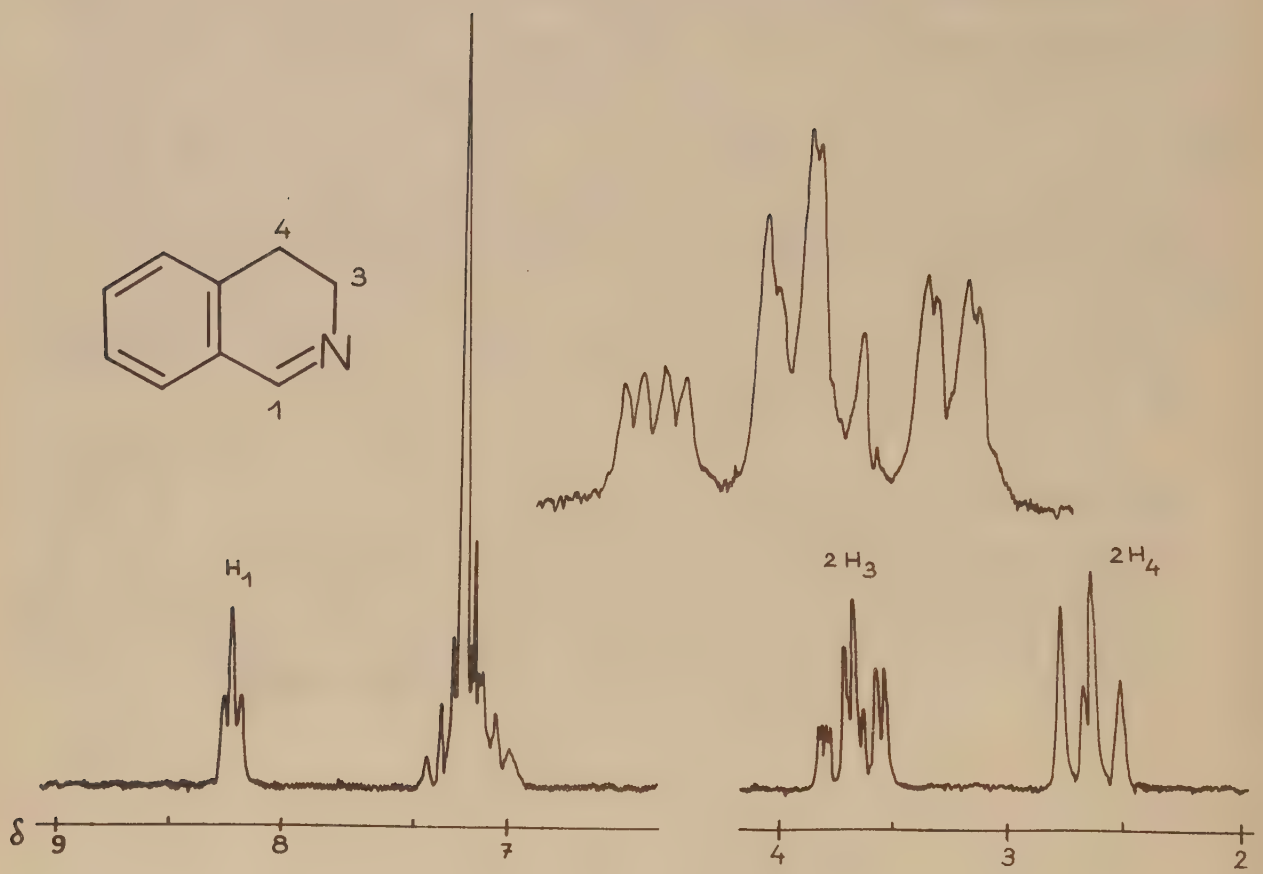


Figure V.12

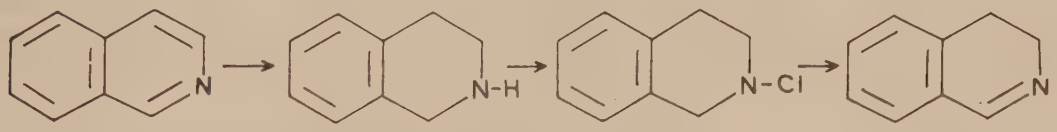
Spectre de RMN (60 MHz; CCl_4) de la dihydro-3,4 isoquinoléine.

APPENDICE B

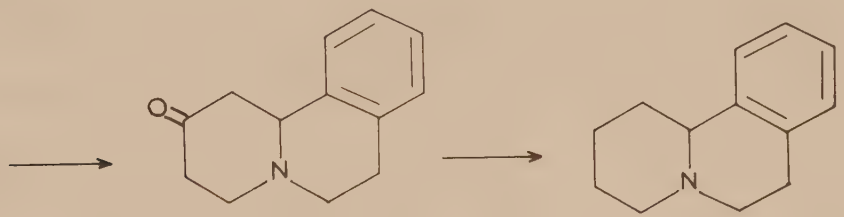
Nouvelle préparation de la benzo(a)quinolizidine

La réduction de l'amino-cétone 54 (préparée par BEKE et SZANTAY, réf. 95) suivant la méthode de WOLFF-KISHNER conduit à la benzo(a)quinolizidine 8 avec un rendement quantitatif.

Le schéma réactionnel suivant résume cette nouvelle méthode de préparation de la benzo(a)quinolizidine; le rendement calculé à partir de l'isoquinoléine est de l'ordre de 40%.



isoquinoléine 72 73 55



54 8

Cette méthode de préparation de la benzo(a)quinolizidine doit être mise en parallèle avec celle de AKABOSHI et coll. (93), citée précédemment; les rendements des deux méthodes sont semblables; notre méthode apparaît, cependant, plus facile d'emploi et elle constitue en plus une voie d'approche de benzo(a) quinolizidines substituées sur le cycle A.

La préparation de la benzo(a)quinolizidine sous forme racémique a permis d'établir la comparaison avec les deux formes optiquement actives de la benzo(a)quinolizidine obtenues respectivement à partir de la sécurinine et de la phyllochrysine (fig. II.13).

C H A P I T R E VI

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope chauffant Kofler-Leitz et ne sont pas corrigés, ou en tube capillaire et dans ce cas il sont corrigés.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre électronique (Quick, Roussel Jouan).

Les spectres IR ont été réalisés à l'aide d'un appareil Unicam (type SP 100 à réseau) et d'un Infracord Perkin-Elmer.

Les spectres UV ont été réalisés à l'aide d'un appareil Unicam SP 700.

Les spectres de RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Varian A60; la méthode de double résonance a été effectuée sur les appareils Varian HR60, HR100 et HA100.

Les spectres de masse ont été effectués à l'aide des spectromètres CH_4 Atlas et MS9 (haute résolution).

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur un support d'alumine (alumine Merck; activité2)ou d'acide silicique (Mallincrodt) en général, le poids du support représente environ 30 fois le poids du mélange à purifier.

Les chromatographies en couche mince sur plaque de verre utilisent un support à base de silice (silice G, Merck) neutre ou basique (imprégnée par une solution de soude aqueuse, 0,5 n) ou à base d'alumine (alumine G, Merck).

Les chromatographies préparatives sur plaque de verre utilisent un support d'un à deux millimètres d'épaisseur, constitué par un mélange en parties égales de silice HF 254 et de silice G (Merck)

I. EXTRACTION DES ALCALOIDES

6kg d'écorces de racines de Phyllantus discoïdes (Côte d'Ivoire) sont broyées et humectées par une solution de carbonate de sodium à 20%; l'extraction est faite par portions de 0,5 kg, chacune d'elles étant extraite par l'éther pendant 10 heures dans un appareil de Soxhlet.

La phase éthérée de couleur jaune est agitée avec une solution normale d'acide sulfurique (disparition de la couleur jaune); l'évaporation de la phase organique permet d'obtenir 81 g de substances non basiques sous forme d'une poudre blanche; la chromatographie sur couche mince de silice indique la présence d'un seul produit pratiquement; par cristallisation dans l'alcool on obtient un échantillon d'un produit pur qui a été identifié à l'acide bétulinique par comparaison des points de fusion, des Rf et des spectres IR avec un échantillon authentique (×).

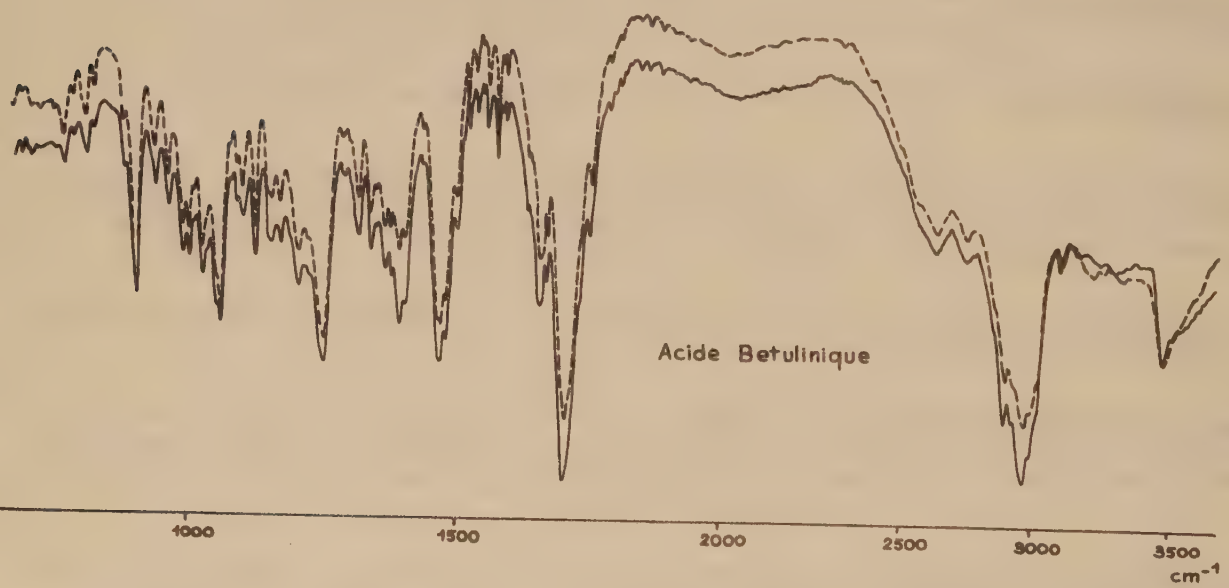


Figure VI.1
Spectres IR comparés de l'acide bétulinique :
---- extraction du Phyllantus discoïdes
____ échantillon de comparaison (x)

(×) Nous remercions Mme J. POLONSKY pour le don de cet échantillon d'acide bétulinique qui a permis la comparaison.

La phase aqueuse contenant les sulfates d'alcaloïdes est alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite à l'éther. La solution éthérée jaune est lavée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à température ambiante; on obtient ainsi 24,2 g d'alcaloïdes totaux (produit jaune cristallisé).

Par chromatographie analytique sur couche mince des alcaloïdes bruts on obtient six taches d'inégale importance, dont deux essentielles correspondant à la sécurinine, Rf=0,7 et à la phyllochrysine, Rf=0,3 (éluant: chlorure de méthylène-98/méthanol-2; support : silice basique).

A. Alcaloïdes majeurs

Chromatographie de 1g du mélange alcaloïdique sur colonne d'alumine (40g).

On élue par fractions de 125 ml et réunit les fractions homogènes par chromatographie.

Fractions	Eluant	Poids g	Rf(×)	Cractéristiques
1 à 5	Benzène	0,354	0,7	sécurinine crist.
6 à 20	Benzène	0,193	0,7-0,3	mélange: sécurinine prépondérante
21 à 36	Benzène +2% éther	0,104	0,7-0,3	mélange: phyllochrysine prépondérante
37 à 49	Ether	0,037	0,3	Phyllochrysine cristallisée
50 à 57	Ether +2% MeOH	0,190	0,3	Phyllochrysine cristallisée
58 à 67	MeOH	0,220		huile brune comportant de la phyllochrysine

(×) Les Rf indiqués concernent uniquement les deux alcaloïdes principaux; en réalité, chaque fraction présente des taches supplémentaires de faible importance qui correspondent aux alcaloïdes mineurs, la phyllantine Rf=0,45 et la phyllantidine Rf=0,8.

1a Sécurinine

Par cristallisation des fractions 1 à 5 dans le méthanol et sublimation (p=0,01 mm Hg, t=100°) on obtient 0,220 g de sécurinine sous forme d'aiguilles jaunes, F 146-146,5° (Kofler), $[\alpha]_D$ - 1150° ($CHCl_3$; C=0,44) et -1040° (méthanol; C=0,29).

Analyse $C_{13}H_{15}NO_2$ = 217,23

calc. %	C	71,86	H	6,96	N	6,45	O	14,73
trouvé %	C	71,65	H	6,92	N	6,50	O	15,09

la masse moléculaire donnée par le spectre de masse (figure IV.1) est 217.

Les spectres UV, IR, de masse et de RMN sont décrits dans la partie théorique.

Dispersion rotatoire (méthanol); λ=500 mμ, |M| - 4000°; 450 mμ, - 8000°; 400 mμ, - 16500°; λ_{min} = 373 mμ, |M| - 20340°; 330 mμ, 0°; λ_{max}=292 mμ, |M| + 23060°; 280 mμ, + 20000°.

1c Phyllochrysine

Par cristallisation des fractions 37 à 57 dans le méthanol et sublimation (0,01 mm Hg; t=100°) on obtient 0,130 g de phyllochrysine sous forme de cristaux polyédriques jaunes, F 137-138° (Kofler), $[\alpha]_D$ = - 1250° (chloroforme; c=0,48) et - 1004° (méthanol; c=0,98).

Analyse $C_{13}H_{15}NO_2$ = 217,23

calc. %	C	71,86	H	6,96	N	6,45	O	14,73
	C	72,19	H	6,95	N	6,34	O	14,59

La masse moléculaire donnée par le spectre de masse est 217. Les spectres UV, IR et de RMN sont décrits dans la partie théorique.

Dispersion rotatoire (méthanol) : λ=500 mμ, |M| - 2500°; 450 mμ, - 5400°; 400 mμ, - 11200°; λ_{min}=345 mμ, |M| - 19670°; = 312 mμ, 0°; λ_{max}=280 mμ, |M| + 50630°; 260 mμ, + 12000°.

32 Iodométhylate de phyllochrysine

0,125 g de phyllochrysine en solution dans 10 ml d'acétone sont traités par 0,4 ml d'iodure de méthyle; le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 48 heures; le produit brut de la réaction est cristallisé deux fois dans le méthanol; on obtient ainsi un produit sous forme de cristaux polyédriques (dimensions de l'ordre de 0,1 à 0,5 mm), F 235-239° (déc.; Kofler).

Analyse $C_{14}H_{18}NO_2I$

calc. %	C	46,81	H	5,05	N	3,90	O	8,91	I	35,33
trouvé %	C	46,92	H	5,23	N	3,84	O	9,13	I	34,42

Cet échantillon d'iodométhylate de phyllochrysine a été utilisé pour l'analyse cristallographique aux R.X; la maille est orthorombique et ses paramètres sont : a=9,02 Å, b=11,22 Å et c=14,20 Å.

B. Isolement des alcaloïdes mineurs

Les eaux-mères des cristallisations de la sécurinine et de la phyllochrysine ont été réunies aux fractions intermédiaires des diverses séparations chromatographiques; le mélange ainsi obtenu comporte quatre constituants, la phyllantidine Rf=0,8 (tache faible), la sécurinine Rf=0,7, la phyllantine Rf=0,45 (tache importante), et la phyllochrysine Rf=0,3. La purification de la totalité des alcaloïdes bruts de l'extraction des écorces de racines de Phyllantus discoïdes (24,2 g) a permis d'obtenir environ 4 g du mélange des quatre alcaloïdes.

Séparation par chromatoplaque préparative

- unité de séparation : plaque de verre de 25x30 cm
- support (pour une plaque) : 45 g de silica gel G Merck et 45 g de silicagel HF254 Merck, 200 ml d'eau distillée; l'épaisseur de la couche est en moyenne de 1,5 mm.
- éluant : chlorure de méthylène-94/méthanol-6
- manipulation : après dépôt de la couche de silice, les plaques sont séchées à température ambiante pendant 12 heures et activées pendant 1 heure à l'étuve à 100°. Le mélange à séparer (0,150 g par plaque) est dissous dans un faible volume de chlorure de méthylène la solution est déposée à l'aide d'un capillaire suivant une ligne parallèle à la longueur de la plaque et distante de 2 cm du bord. La progression de l'éluant est ascendante; la meilleure séparation des quatre constituants est obtenue après un parcours de 20 cm du solvant (1 heure).

L'éclairage à l'aide d'une lampe UV à courte longueur d'onde (254 mμ) indique quatre zones distinctes (zones bleu foncé) correspondant aux quatre alcaloïdes. La récupération des produits s'effectue par lavage du support à l'aide d'une solution d'acide acétique (1%) dans le méthanol; après extraction, on obtient quatre lots I, II, III et IV, correspondant chacun à un produit pratiquement pur en chromatoplaque.

I phyllantidine
II sécurinine
III phyllantine
IV phyllochrysine

9 Phyllantine

La cristallisation du lot III (0,797 g de cristaux rougeâtres) dans un mélange d'acétone et d'éther isopropylique fournit 0,550 g d'un produit cristallisé (jaune, légèrement brun) présentant une tache unique en chromatoplaque, F 93-97°; une nouvelle cristallisation fournit un échantillon analytique (0,206 g de cristaux jaunes), F 96-98°, $[\alpha]_D$ - 898° (chloroforme, c=0,98).

Analyse $C_{14}H_{17}NO_3$ = 247,28

calc. %	C	67,99	H	6,93	N	5,66	O 19,41
trouvé %	C	67,87	H	7,09	N	5,89	O 19,65

la masse moléculaire donnée par le spectre de masse (fig. V.3) est 247.
Les spectres IR, UV de masse et de RMN, les courbes de dichroïsme circulaire sont décrits dans la partie théorique (Chap. V)

10 Phyllantidine (ou N-oxyde de la phyllochrysine)

La cristallisation du lot I dans un mélange de chloroforme et d'éther isopropylique fournit 0,160 g d'un produit cristallisé (aiguilles légèrement colorées); une nouvelle cristallisation fournit un échantillon analytique (0,050 g) sous forme de fines aiguilles blanches, F 169-170° (Kofler), $[\alpha]_D$-450° (chloroforme; c=0,60).

Analyse $C_{13}H_{15}NO_3$ = 233,26

calc. %	C	66,93	H	6,48	N	6,01	O 20,58
trouvé %	C	66,78	H	6,64	N	6,18	O 20,46

la masse moléculaire donnée par le spectre de masse est 233.

Spectre UV (éthanol) : λ_{max} = 259mμ, ε = 16200 (pas de changement en milieu acide ou basique).

Courbe de dichroïsme circulaire (éthanol) : λ_{max} = 265mμ, Δε -13,2; λ_{max} = 213mμ, Δε -1,8

Spectre IR (CCl_4; c=0,03 mole/l); 1825(m) 1785(F) et 1770(F):C=O lactonique; 1648(F) : -C=C-; la bande à 935(F), absente sur le spectre IR de la phyllochrysine, peut correspondre à la vibration de valence de la liaison N → O des N-oxydes (121).

Spectre de RMN ($CDCl_3$; c=10%) : à 2,00 ppm, un quadruplet correspondant au proton 15β, $J_{15\beta,15\alpha}$ = 11,5 Hz et $J_{15\beta,8}$ = 2,5 Hz; à 2,52 ppm, un quadruplet correspondant au proton 15α, $J_{15\alpha,15\beta}$=11,5 Hz et $J_{15\alpha,8}$ = 3,5 Hz; centré à 4,72 ppm un quintuplet correspondant au proton 8; à 5,85 un singulet correspondant au proton éthylénique 4; un quadruplet centré à 6,29 ppm correspondant au proton éthylénique 7, $J_{7,6}$ = 9,5 Hz et $J_{7,8}$ = 6 Hz; à 6,90 ppm un doublet correspondant au proton éthylénique 6, $J_{6,7}$ = 9,5 Hz, $J_{6,8}$ ~ 0.

10 N-oxyde de la phyllochrysine

0,404 g de phyllochrysine (0,0019 mole) dissous dans 10 ml d'un mélange en parties égales de chloroforme et de méthanol sont traités par 1 ml d'eau oxygénée à 110 vol. (environ 0,005 mole); le mélange réactionnel est gardé à 70° pendant 27 heures; l'évolution de la réaction est suivie par chromatoplaque.

L'excès d'eau oxygénée est détruit par une pincée de charbon palladié; après filtration et évaporation du solvant, on obtient 0,450 g d'un produit blanc qui est cristallisé dans un mélange de chloroforme et d'éther isopropylique (0,230 g de fines aiguilles blanches), F 169-170° (Kofler), $[\alpha]_D$ - 450° (chloroforme, c=1,14); le produit est identique à la phyllantidine (points de fusion et spectres IR comparés).

N-oxyde de la sécurinine

On traite comme précédemment 0,404 g de sécurinine; après 47 heures le produit brut de la réaction présente plusieurs taches en chromatoplaque; par cristallisation dans l'éthanol absolu on obtient 0,148g d'un produit cristallisé blanc, F 172-175°; après trois cristallisations successives dans l'étahnol absolu on obtient un échantillon analytique, F 179-181° (Kofler).

Analyse $C_{13}H_{15}NO_3$ = 233,26

calc. %	C	66,93	H	6,48	N	6,01	O 20,58
trouvé %	C	66,85	H	6,50	N	5,99	O 20,46

II. PRODUITS D'HYDROGENATION CATALYTIQUE DE LA PHYLLOCHRYSINE ET LA SECURININE

A. Hydrogénation catalytique de la phyllochrysine

0,126 g de phyllochrysine dans 15 ml de méthanol sont hydrogénés pendant 12 heures, en présence de 0,060 mg de charbon palladié à 15%, jusqu'à saturation, ce qui correspond à l'absorption de 2,5 équivalents molaires d'hydrogène.

Après filtration et évaporation, on obtient 0,125 g d'un produit cristallisé brut qui, par chromatographie analytique sur couche mince, montre la présence de quatre taches dont deux importantes correspondant aux Rf suivants, 0,8 et 0,2 (support : silice basique; éluant : chlorure de méthylène-96/méthanol-4). Le produit brut est chromatographié sur 5g d'alumine; on élue par fractions de 25 ml et réunit les fractions homogènes à la chromatographie sur couche mince.

On sépare ainsi deux produits, l'un de Rf 0,8 correspondant à la dihydrophyllochrysine 35c (élution par le benzène : 0,021 mg), l'autre de Rf 0,2 correspondant à l'hexahydrophyllochrysine 2c (élution par l'éther : 0,072 g).

35c Dihydrophyllochrysine

La dihydrophyllochrysine se présente après sublimation (0,01 mm Hg; t=70°) sous forme de fines aiguilles blanches, F 85-86° (Kofler), $[\alpha]_D$ +25° ($CHCl_3$; C=0,85) [réf. 4 : F 85-86°, $[\alpha]_D$ +25,2 ($CHCl_3$)].

Analyse $C_{13}H_{17}NO_2$ = 219,25

calc. %	C	71,20	H	7,73	N	6,57	O	14,51
trouvé %	C	70,99	H	7,82	N	6,39	O	14,59

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e = 219.

L'ensemble du spectre est pratiquement superposable à celui de la dihydrosécurinine (figure IV.2); comme dans le cas de ce dernier dérivé, l'emploi de la haute résolution a permis de préciser la formule élémentaire des ions caractéristiques :

m/e = 110	$C_7H_{12}N^+$	pic de base	ion C
m/e = 175	$C_{12}H_{17}N^+$	12% du p. de b.	
m/e = 174	$C_{12}H_{16}N^+$	12% du p. de b.	
m/e = 160	$C_{11}H_{14}N^+$	20% du p. de b.	
m/e = 124	$C_8H_{14}N^+$	57% du p. de b.	ion D
m/e = 84	$C_5H_{10}N^+$	25% du p. de b.	ion A

Spectre UV :

- Ethanol : λ_{max} = 215 mμ, ε = 15000; λ_{max} = 273 mμ, ε = 290 (la bande secondaire disparaît par acidification).
- hexane : λ_{max} = 201 mμ, ε = 27000; épaulement à 210 mμ, ε = 22700; λ_{inflex} = 256 mμ, ε = 470.
- acétonitrile : λ_{max} = 215 mμ, ε environ 15000.

Dichroïsme circulaire :

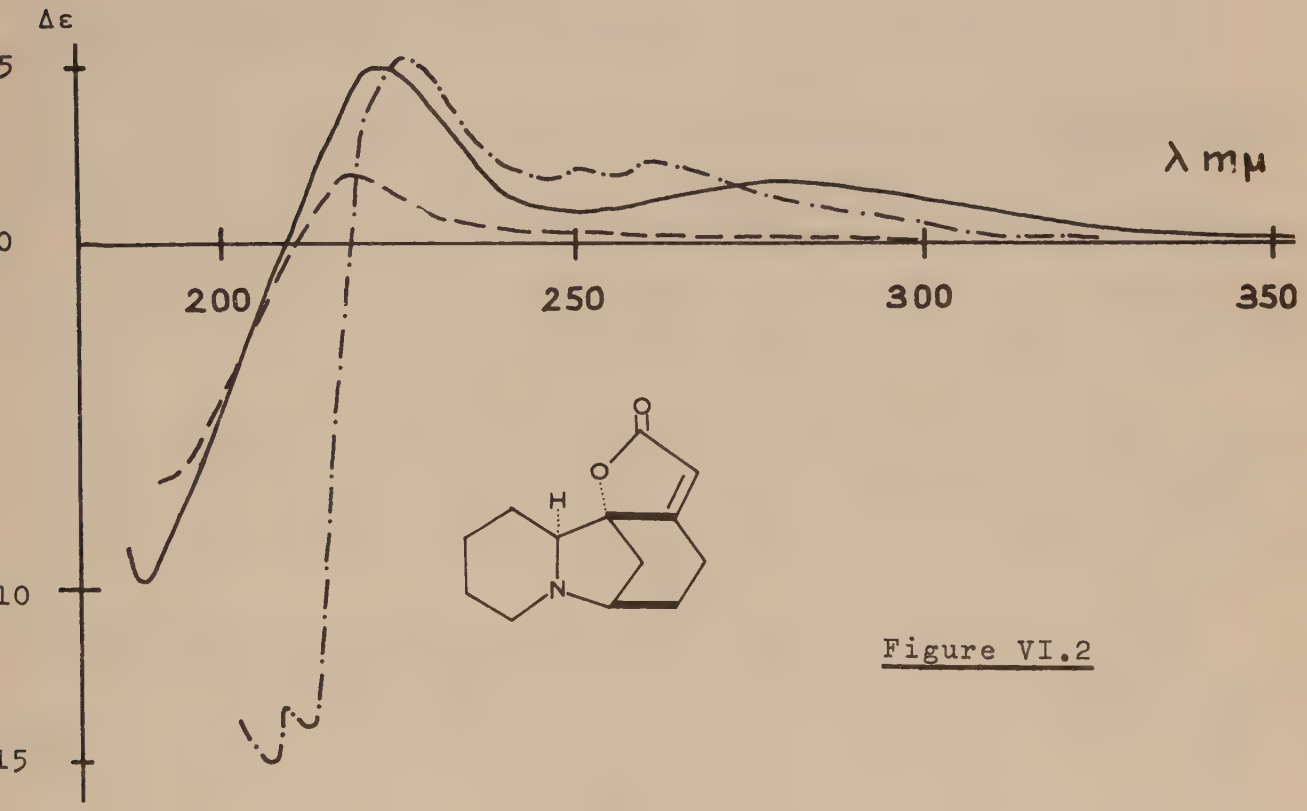


Figure VI.2

——— éthanol

-.-.- hexane

----- éthanol chlorhydrique

Spectre infra-rouge :

- tetrachlorure de carbone (c=0,03 mole/l)
  1815 (assez intense) } γ -lactone α,β-insaturée
  1772 et 1780 (intense) }
  1647 (assez intense) : -C=C-
  2720 et 2785 (moyen) : bandes du type "trans quinolizidine

- sulfure de carbone (c=10% environ)
  1814 (assez intense) } γ -lactone α,β-insaturée
  et 1775 (intense) }
  1643 (assez intense) : -C=C-
  853 (intense) : double liaison trisubstituée
  2715 et 2780 (moyen) : bandes du type "trans quinolizidine

2c Hexahydrophyllochrysine ou lactame-carbinol 2c

L'hexahydrophyllochrysine se présente, après cristallisation dans le chlorure de méthylène, sous forme de plaquettes blanches (0,040 g), F 265° (Kofler), $[\alpha]_D$ +36,2° ($CHCl_3$; c=0,55).

Analyse $C_{13}H_{21}NO_2$ = 223,28

calc. %	C	69,92	H	9,48	O 14,33
trouvé %	C	69,76	H	9,34	O 14,34

la masse moléculaire donnée par le spectre de masse est 223.

Spectre infra-rouge :

- pastille KBr
  3290 cm-1 bande OH
  1620 cm-1 (intense) N-CO-

- tetrachlorure de carbone (c=0,005 mole/l; cellule : 2cm)
  3609 (épaulement) et 3623 cm-1 : bande OH libre
  3435 (peu intense) : bande OH lié

Réf. 11 : F 258-260°, $[\alpha]_D$ +45,3° (EtOH; c=0,1), IR(KBr): 3289(O

Réf. 4 : F 263°, $[\alpha]_D$ +44,7°($CHCl_3$)

14c Amino-alcool 14c

A une suspension de 0,460g d'hydrure d'aluminium et lithium (0,012 mole) dans 25 ml de tetrahydrofuranne (distillé au préalab sur hydrure), agitée à température ambiante sous atmosphère d'azo on ajoute une solution de 0,336 g du lactame-carbinol 2c (0,0014 le) dans 25 ml de tetrahydrofuranne anhydre.

La réaction est effectuée à température ambiante pendant 12 heure et à la température du reflux du solvant pendant 2 heures.

L'excès d'hydrure est détruit par 1 ml d'eau; l'alumine précipité est filtrée et la solution organique séchée sur sulfate de sodium Le produit brut ainsi obtenu est distillé (0,1 mm Hg , t_{ext}=110-12 on obtient 0,256 g d'un produit blanc cristallisé.

L'analyse par chromatographie sur couche mince indique la présence d'une légère impureté moins polaire que le produit principal. Par cristallisation dans l'acétone on obtient 0,145 g d'un produit cristallisé, F 52-56°; plusieurs cristallisations dans l'acétone conduisent à un échantillon analytique, F 56-57° (Kofler), $[\alpha]_D$-12° ($CHCl_3$; c=0,98).

Analyse $C_{13}H_{23}NO$ = 209,3

calc. %	C	74,59	H	11,08	N 6,69
trouvé%	C	74,59	H	11,11	N 6,50

la masse moléculaire 209 est confirmée par le spectre de masse.

Spectre infra-rouge (CCl_4; c=0,005 mole/l; cellule : 2cm) :

3515 cm-1 : bande OH lié; 2685 et 2761 cm-1 : bandes "trans quinolizidine".

Réf. 11 : F 53-55°, $[\alpha]_D$ -12° (EtOH, c=0,2).

34c Dideutério-6,7 phyllochrysine

0,214 g de phyllochrysine en solution dans 20 ml de méthanol sont deutériés (×) en présence de 0,100 g de charbon palladié à 10%.

Un traitement analogue à celui de la dihydrophyllochrysine permet d'obtenir 0,041 g de dideutériophyllochrysine, F 82-85°, qui a servi à déterminer les spectres de RMN (figure II.18-2) et de masse; d'après les résultats de ces deux méthodes, le produit obtenu correspond à un dérivé unique de formule $C_{13}H_{15}D_2NO_2$.

B. Hydrogénation catalytique de la sécurinine

La sécurinine 0,302 g est hydrogénée dans les mêmes conditions que la phyllochrysine (0,100 g de charbon palladié à 15%; 30 ml de méthanol).

Le produit brut de la réaction révèle, en chromatographie analytique sur couche mince, essentiellement trois taches dont deux importantes de Rf 0,6 et 0,25 (support : silice basique; éluant : chlorure de méthylène-96/méthanol-4).
La chromatographie sur colonne d'alumine (9g) a permis de séparer deux produits, l'un de Rf = 0,6 correspondant à la tétrahydrosécurinine 45 (0,140 g; élution : benzène), l'autre de Rf = 0,25 correspondant à l'hexahydrosécurinine 2b (0,070 g; élution : éther + 2% méthanol).

(×) Le deutérium utilisé avait une teneur isotopique de 99,5%.

45 Tetrahydrosécurinine

Par cristallisation dans l'éther de pétrole (40-60°) on obtient 0,095g d'un produit cristallisé, F 61-62° (Kofler), $[\alpha]_D$ +22,4° ($CHCl_3$; c=0,94).

Le spectre de masse (voir figure IV.4) établit la masse moléculaire 221, $C_{13}H_{19}NO_2$ = 221,26.

Spectre infra-rouge (CCl_4; c=0,03 mole/l) : 1795 cm-1 (intense), bande C=O de la γ-lactone; pas d'absorption dans la région 2700-2800 cm-1.

Spectre de RMN ($CDCl_3$; c=7%) : à 1,66 ppm un doublet, J=10,0 Hz, correspondant au proton 15β; à 2,10 ppm un quadruplet, J=10,0 Hz et J'=5,5 Hz, correspondant au proton 15α; un signal complexe centré à 3,20 ppm, correspondant au proton 8.

Courbe de dispersion rotatoire (méthanol) : λ =400 mμ, [α]=+170°; 300 mμ, +290°; λ_{max}=238 mμ, [α]=+2180°; 224 mμ, +830°. L'application de la règle des secteurs (119,120) à l'effet Cotton du chromophore lactone absorbant dans la région 220 mμ ne permet pas de déterminer la configuration du carbone asymétrique 5, les deux configurations 5R et 5S devant conduire à un effet Cotton de même signe, positif.

2b Lactame-carbinol 2b

Par cristallisation dans le chlorure de méthylène, on obtient 0,030 g de cristaux blancs, F 223-224° (déc; Kofler), $[\alpha]_D$ +37,4° ($CHCl_3$; c=0,77).
La masse moléculaire donnée par le spectre de masse est 223, $C_{13}H_{21}NO_2$ = 223,28. Le produit ainsi obtenu présente des caractéristiques physiques très voisines de celui obtenu par SAITO et coll.(7) par hydrogénation de la sécurinine en présence de platin F 223-224°, $[\alpha]_D$ +32,6° ($CHCl_3$; c=0,4); ces auteurs ont établi la structure 2b pour ce dérivé.

35a Dihydrosécurinine

L'hydrogénation de la sécurinine, 0,233 g en solution dans 20 ml de benzène en présence de 0,065 g de charbon palladié à 10%, est poursuivie pendant 25 mn; la chromatographie sur couche mince indique alors l'absence de sécurinine et de tetrahydrosécurinine: la tache principale correspond à la dihydrosécurinine. Celle-ci est isolée par chromatographie sur colonne d'alumine (7g); l'élution par des mélanges d'hexane et de benzène fournit 0,145 g d'un produit blanc cristallisé, F 52-53,5° (Kofler); SADOTA et coll. (4) indiquent, F 53,5°.

Le sepctre de masse (figure IV.2) permet d'établir la masse moléculaire 219, $C_{13}H_{17}NO_2$ = 219,25.

Spectre UV (éthanol) : λ_{max}=215 mμ, ε=15300; λ_{inflex}=284 mμ, ε=138 (cette bande secondaire disparaît par acidification).

Spectre infra-rouge (c=0,03 mole/l) :

- tetrachlorure de carbone : 1812 (moyen) et 1770 (intense): C=O de la γ-lactone α,β-insaturée; 1652 (moyen): -C=C-; pas d'absorption entre 2700 et 2800 cm-1.
- sulfure de carbone : 1810 et 1769 : C=O; 1650 : -C=C-.

34a Dideutério-6,7 sécurinine

On procède à la deutériation de 0,22g de sécurinine dans 20 ml de benzène en présence de 0,065 g de charbon palladié à 10%, pendant 30 mn.

Le produit brut de la réaction est chromatographié sur une colonne d'alumine (7g); l'élution par des mélanges d'hexane et de benzène fournit 0,140 g de dideutério-6,7 sécurinine (cristaux blancs) F 53-55° (Kofler); même Rf que la dihydrosécurinine; spectre de masse (figure IV.3).

46 Hydrogénation de la dideutériosécurinine

L'hydrogénation de 0,113 g de dideutério-6,7 sécurinine en solution dans 15 ml de benzène et en présence de platine comme catalyseur (0,075 g d'oxyde de platine) conduit à 0,52 g d'un produit cristallisé (purification par chromatographie sur colonne d'alumine; élution par le benzène), F 59-61°, ayant le même Rf que la tetrahydrosécurinine. Le spectre de masse permet de conclure que le produit correspond de façon très préférentielle à la dideutério-6,7 dihydro-4,5 sécurinine, 46 (75%).

47 Deutériation de la dihydrosécurinine

La deutériation de la dihydrosécurinine (0,108g; 10 ml de benzène; 0,070gPt)fournit après chromatographie sur alumine 0,056g d'un produit cristallisé blanc, F 58-60°, de même Rf que la tetrahydrosécurinine. L'analyse par spectrométrie de masse (figure IV.6) indique que le produit obtenu est composé de plusieurs dérivés deutériés dont deux essentiels, la dideutério-4,5 dihydro-6,7 sécurinine 47 (33%) et la trideutério-4,4,5 dihydro-6,7 sécurinine (47%).

48 Deutériation de la sécurinine

0,209 g de sécurinine en solution dans 15 ml de benzène sont deutériés en présence de platine comme catalyseur (0,100g d'oxyde de platine) pendant 5 jours. Le produit brut de la réaction est chromatographié sur colonne d'alumine (7 g); l'élution par des mélanges d'hexane et de benzène fournit 0,075g d'un produit cristallisé blanc de même Rf que la tetrahydrosécurinine.

L'analyse par spectrométrie de masse indique que le produit obtenu est un mélange de plusieurs dérivés deutériés dont deux essentiels, la tetradeutério-4,5,6,7 sécurinine 48 (45%) et la pentadeutério-4,4,5,6,7 sécurinine (45%).

L'analyse par spectrométrie de masse des produits de deutériation est décrite dans l'appendice A du chapitre IV.

C. Hydrogénation catalytique de la phyllantine

0,116g de phyllantine 9 en solution dans 20 ml de méthanol sont hydrogénés en présence de 0,090 g de charbon palladié à 10% pendant 12 heures.

Le produit brut de la réaction présente en chromatographie sur couche mince de silice trois taches; les trois produits correspondants ont pu être séparés par chromatographie sur colonne d'alumine et chromatographie préparative sur plaque.

Chromatographie sur colonne d'alumine (5g) : fractions de 30 ml

Fractions			Caractéristiques en chromato. sur couche mince
1	Benzène	0,039	
2	Benzène	0,011	Fraction I (0,057 g)
3	Benzène	0,004	deux taches
4	Benzène + 1% éther	0,003	
5	Benzène + 2% éther	0,002	
6	Benzène + 5% éther	0,000	
7	éther	0,000	
8	éther + 3% MeOH	0,021	Fraction II (0,022 g)
9	éther + 5% MeOH	0,001	1 tache unique
10	éther + 10% MeOH	0,000	
11	MeOH	0,017	
12	MeOH	0,008	Fraction III (0,025 g)
13	MeOH	0,000	produit très polaire

) Hexahydrophyllantine

La fraction II est cristallisée dans l'acétone; on obtient insi 0,008 g du lactame-carbinol 70, F 197-198° (Kofler), $[\alpha]_D$ 31,6° ($CHCl_3$; c=1,2).

nalyse $C_{14}H_{23}NO_3$ = 253,33

calc. %	C	66,37	H	9,15	N 5,53
trouvé %	C	66,07	H	9,27	N 5,56

pectre de masse : pic moléculaire à m/e=253; la présence d'un ic à m/e = 235 (M-18) traduit la perte d'une molécule d'eau à artir de l'ion moléculaire.

pectre infra-rouge (pastille KBr) : 3290 cm-1 (intense) bande OH; 610 cm-1 (intense) N-CO.

éparation par chromatographie préparative sur couche de silice es deux constituants de la fraction I (0,057 g)

L'analyse de la fraction I à l'aide de la chromatographie sur ouche mince de silice indique la présence de deux produits pré- ent ant les Rf suivants : 0,2 et 0,4 (éluant : chlorure de méthylè- e-98/méthanol-2; support : silice neutre); ce résultat a pu être ransposé à une échelle préparative en utilisant un support de si- ice HF 254 ayant 1mm d'épaisseur environ et un éluant composé d'un élange de chlorure de méthylène et de méthanol 92/8. Le repérage es produits est fait à l'aide d'une lampe à rayonnement ultravio- et : le produit de Rf supérieur présente une coloration bleue in- ense tandis que le produit de Rf inférieur ne présente aucune ca- actéristique; ce dernier produit est récupéré en prélevant la artie du support comprise entre la ligne de départ et la zone cor- espondant au produit moins polaire.

La récupération des deux produits est réalisée par traitement e la silice à l'aide d'une solution d'acide acétique à 1% dans le éthanol, suivi d'une extraction par le chlorure de méthylène après lcalinisation (ammoniaque) de la phase acétique; on obtient ainsi ,025 mg du produit le moins polaire (dihydrophyllantine) et 0,010g u produit le plus polaire (tetrahydrophyllantine).

ihydrophyllantine

Le produit brut après chromatographie est distillé (p=0,01mm g; t_{ext} = 90°); on obtient ainsi un produit huileux incolore qui ristallise spontanément, F 66-68° (Kofler), $[\alpha]_D$ -8,5° ($CHCl_3$; =0,94).

Analyse $C_{14}H_{19}NO_3$ = 249,30

calc. %	C	67,44	H	7,68	N	5,62
trouvé %	C	67,39	H	7,79	N	5,81

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e = 249. On remarque une fragmentation comparable à celle de la dihydrosécurinine : m/e = 140 (ion C + 30) et m/e = 154 (ion D + 30). La présence d'un pic important à m/e = 218 (M-31) est caractéristique de la position γ du groupement méthoxyle par rapport à l'atome d'azote : perte du radical $CH_3O^\bullet$ à partir de l'ion moléculaire.

Spectre UV (éthanol) : λ_{max} = 215 mμ, ε = 17100 (-O-CO-C=C-) λ_{inflex} = 285 mμ, ε = 120 (cette bande secondaire disparaît par acidification).

Dichroïsme circulaire

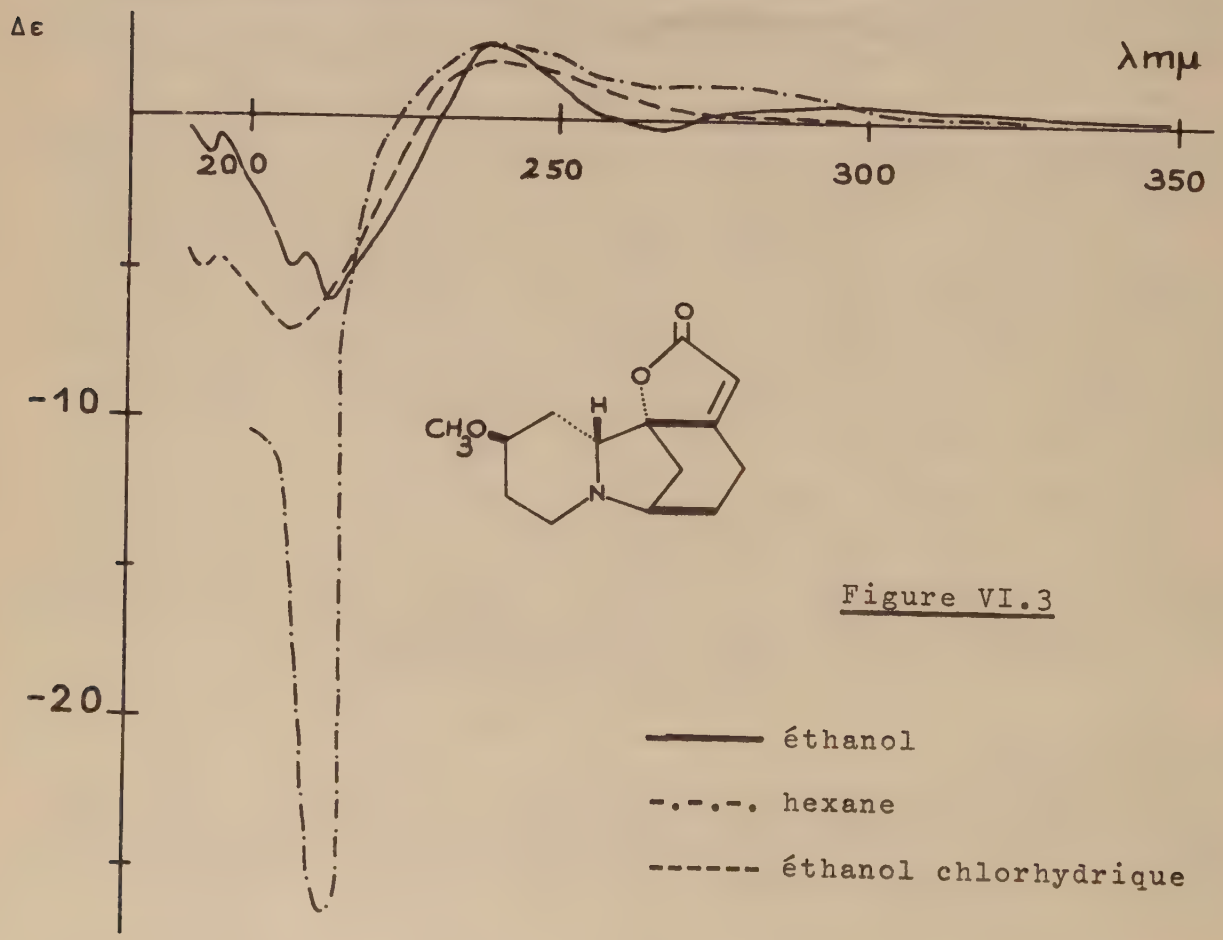


Figure VI.3

Spectre infra-rouge (CCl_4; C=0,03 mole/l) : 1815 (assez intense) et 1780 (intense) : γ-lactone α,β-insaturée; 1662 (assez intense): -C=C-; 1095 (intense) et 1115 (intense) : vibration de valence des liaisons C-O.

Tetrahydrophyllantine $C_{14}H_{21}NO_3$ = 251,3

Le produit obtenu par chromatographie préparative sur couche de silice (0,010 g) a été caractérisé par spectrométrie de masse:

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e = 251. On remarque une fragmentation comparable à celle de la tetrahydrosécurinine; les pics caractéristiques du spectre de cette dernière sont déplacés sur le spectre de la tetrahydrophyllantine à des valeurs de m/e supérieures de 30 unités (groupement méthoxyle) : à m/e = 151 (pic de base), ion E; à m/e = 168 (47% du p. de b.), ion F; à m/e = 178 (21% du p. de b.), ion G.

La présence du groupement méthoxyle dans la molécule se traduit par certaines coupures caractéristiques de la position de ce groupement sur le cycle pipéridinique : le pic à m/e = 220 (32% du p. de b.) correspond à la perte du radical CH_3O° à partir du pic moléculaire; les pics à m/e = 136 (40% du p. de b.) et m/e = 119 (35% du p. de b.) correspondent à des ions provenant respectivement des ions F et E par perte d'une molécule de méthanol (pics métastables).

L'étude stéréochimique de la tetrahydrophyllantine qui présente par rapport à la phyllantine un nouveau carbone asymétrique (carbone 5) n'a pas été poursuivie.

71 Amino-alcool 71

A une suspension de 0,110 g d'hydrure d'aluminium et lithium dans 10 ml de tetrahydrofuranne (redistillé au préalable sur hydrure), agitée à température ambiante sous atmosphère d'azote, on ajoute une solution de 0,020 g du lactame-carbinol 70 (hexahydrophyllantine) dans 10 ml de tetrahydrofuranne anhydre.

L'agitation est poursuivie pendant 30 heures (la chromatographie analytique sur couche mince de silice indique alors l'absence du lactame-carbinol de départ).

L'excès d'hydrure est détruit à l'aide d'une solution éthérée d'acétate d'éthyle; la phase éthérée est séchée par le sulfate de sodium. On obtient 0,020 g d'un produit huileux jaune (l'analyse par chromatographie sur couche mince révèle la présence d'une impureté plus polaire que le produit principal). Le produit brut a été purifié à l'aide de la chromatographie sur colonne de silice, en utilisant le benzène saturé d'ammoniac comme éluant; on obtient ainsi 0,010 g d'un produit cristallisé blanc qui présente une tache unique en chromatographie analytique sur couche mince.

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e = 239, $C_{14}H_{25}NO_2$ = 239,4
Le pic de base à m/e = 128 doit correspondre à un ion de nature semblable à celle de l'ion à m/e = 98 (128-30) sur le spectre de l'amino-alcool 14c non substitué par un groupement méthoxyle.

Spectre infra-rouge (CCl_4; c=0,005 mole/l; cellule : 2cm) :
bande OH lié à 3503 cm-1
absence de bandes "trans quinolizidine" entre 2700 et 2800 cm-1.

III. DEGRADATION PAR LE ZINC ET L'ACIDE SULFURIQUE

Lactame 5b, dérivant de la dégradation de la phyllochrysine par le zinc et l'acide sulfurique.

On dissout 0,252 g de phyllochrysine dans une solution éthanolique d'acide sulfurique (1,5 ml d'acide concentré dans 20 ml d'éthanol absolu); on ajoute 1,1 g de zinc en poussière. La réaction est effectuée à température ambiante avec une agitation énergique pendant 20 heures.

Le mélange réactionnel est filtré; le filtrat est évaporé au maximum sous vide; le résidu est repris par 25ml d'eau; la solution est alcalinisée par l'ammoniaque et extraite par l'éther; la phase éthérée est séchée sur sulfate de sodium; on obtient 0,231 g d'un produit huileux coloré en jaune ; distillé sous vide (p=0,01 mm Hg; t_{ext} env. 130°) : 0,205 g d'une huile de couleur paille; l'analyse par chromatographie sur couche mince de ce produit indique la présence d'une faible impureté moins polaire que le produit principal. La chromatographie sur colonne d'alumine a permis d'obtenir 0,130 g (élution au benzène) du produit principal (lactame 5b) à l'état pur, sous forme d'un produit cristallisé blanc, F 67-70° (Kofler), $[\alpha]_D$ - 32,2° ($CHCl_3$; c=1,55); (réf. 4 : F 69°; $[\alpha]_D$ -32,7° (éthanol).

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e = 201, $C_{13}H_{15}NO$ = 201,23

Spectre infra-rouge (CCl_4; c=0,03 mole/l) : 1657 cm-1 (intense), N-CO (voir figure II.12).

Spectre de RMN ($CDCl_3$;c=7%) : un signal à 3,60 ppm correspondant à deux protons pratiquement équivalents (système AB;J non mesurable), protons en position 4; vers 7,2 ppm un signal complexe comprenant quatre protons aromatiques.

Lactame 5a, dérivant de la dégradation de la sécurinine par le zinc et l'acide sulfurique

La même réaction que précédemment est effectuée sur 0,257 g de sécurinine; on obtient 0,185 g de la lactame 5a, F 66-69° (Kofler) $[\alpha]_D$ + 32,4° ($CHCl_3$; c=0,77), (réf. 4 : F 74-75°; $[\alpha]_D$ + 13,9°, éthanol; référence 12 : F 69-70°).

Les spectres de masse, IR (voir figure II.12) et de RMN apparaissent identiques à ceux de la lactame énantiomère 5b.

Lactame 11a, dérivant de la dégradation de la phyllantine par le zinc et l'acide sulfurique

On dissout 0,100 g de phyllantine (0,004 mole) dans une solution éthanolique d'acide sulfurique (1,1 ml d'acide concentré dans 15 ml d'éthanol absolu); on ajoute 1,0 g de zinc en poussière.

La réaction s'effectue à température ambiante avec une agitation énergique pendant 6 heures.

Le mélange réactionnel est filtré; le filtrat est alcalinisé par l'ammoniaque (pH environ 8) et évaporé à sec; le résidu blanc pulvérulent est dissous dans une solution aqueuse de potasse qui est extraite par l'éther; la phase éthérée est séchée sur sulfate de sodium. On obtient ainsi 0,070 g d'un produit huileux légèrement coloré, qui est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine; l'élution par un mélange de benzène et d'éther fournit 0,046 g d'un produit huileux incolore qui présente une tache unique en chromatographie sur couche mince.

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e = 231, $C_{14}H_{17}NO_2$ = 231,3

Spectre infra-rouge (CCl_4; c=0,03 mole/l): 1660 (intense) N-CO; 1110 (intense) vibration de valence de la liaison C-O.

Spectre de RMN ($CDCl_3$; c=8%): un singulet à 3,48 ppm (3 protons du groupement méthoxyle); un signal à 3,70 ppm correspondant à deux protons pratiquement équivalents (système AB; J non mesurable): protons en position 4 voisins du C=O de l'amide et du noyau benzénique; vers 3,7 ppm un signal partiellement caché par le signal précédent, devant correspondre au proton en position 12 du type O-CH; vers 7,25 ppm un signal complexe comprenant quatre protons aromatiques.

IV. REDUCTION PAR $AlLiH_4$ DES LACTAMES 5a, 5b ET 11a

8a Benzo(a)quinolizidine (à partir de la sécurinine) Hexahydro-1, 2,3,4,6,7 benzo(a)quinolizine-11bH(R)

A une suspension de 0,300 g d'hydrure d'aluminium et lithium (0,008 mole) dans 25 ml d'éther anhydre (distillé au préalable sur hydrure), on ajoute une solution de 0,277 g de lactame 5a (0,0014 mole) dans 10 ml d'éther anhydre. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère d'azote pendant 14 heures. L'excès d'hydrure est détruit par une solution éthérée d'acétate d'éthyle; on ajoute alors au milieu réactionnel une solution (environ 10 ml) aqueuse saturée en sulfate de sodium; après filtration et évaporation de la phase éthérée, on obtient 0,242g d'un produit liquide qui brunit rapidement à l'air.

La benzo(a)quinolizidine ainsi obtenue est transformée en chlorhydrate; après deux cristallisations dans l'éthanol absolu et l'éther anhydre, on obtient 0,126 g de chlorhydrate de benzo(a)quinolizidine, F 263-264°, (déc.; tube scellé), $[\alpha]_D$ +64° ($CHCl_3$; c=1,06) et + 71° (EtOH; c=0,2); courbe de dispersion rotatoire positive monotone entre 230 et 600 mμ (figure II.14).

Analyse $C_{13}H_{18}NCl$

calc. %	C	69,78	H	8,11	N	6,26
trouvé %	C	69,83	H	8,15	N	6,10

8b Benzo(a)quinolizidine (à partir de la phyllochrysine). Hexahydro-1,2,3,4,6,7 benzo(a)quinolizine-11bH(S)

A partir de 0,157 g de lactame 5b, on obtient 0,135 g d'un liquide légèrement coloré en jaune ($eb_{0,01}$ environ 70°).

Le chlorhydrate, cristallisé dans un mélange d'éthanol absolu et d'éther anhydre, présente les caractéristiques suivantes : F 263-264° (déc.; tube scellé), $[\alpha]_D$ -61° ($CHCl_3$; c=1,1) et -73° (EtOH; c=0,2); courbe de dispersion rotatoire monotone négative entre 230 et 600 mμ (figure II.14).

Analyse $C_{13}H_{18}NCl$

calc. %	C	69,78	H	8,11	N	6,26
trouvé %	C	69,55	H	8,06	N	6,10

12a Méthoxy-12 benzo(a)quinolizidine (à partir de la phyllantine)

Méthoxy-2(R) hexahydra-1,2,3,4,6,7 benzo(a)quinolizine-11bH(R).

A une suspension de 0,100 g d'hydrure d'aluminium (0,0026 mole) dans 20 ml d'éther anhydre (distillé au préalable sur hydrure), agitée sous atmosphère d'azote, on ajoute une solution de 0,038g de la lactame 11a (0,00016 mole) dans 5 ml d'éther anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant 5 heures. L'excès d'hydrure est détruit au moyen de l'éther saturé d'eau; l'alumine précipitée est filtrée; la phase éthérée séchée sur sulfate de sodium conduit à un produit huileux légèrement coloré 0,032 g (une seule tache en chromatographie sur couche mince). Par distillation (p=0,01 mm Hg; t_{ext} = 80-100°), on obtient une huile incolore (0,021 g), $[\alpha]_D$ +110° ($CHCl_3$, c=0,90).

Spectre infra-rouge (CCl_4; c=0,03 mole/l) : 2772 et 2820 cm-1 : bandes "trans quinolizidine"; 1088, 1100 (inflex), 1110 (intense) et 1120 région d'absorption de la liaison C-O.

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e = 217, $C_{14}H_{19}NO$ = 217,3
On observe un pic important à m/e = 216 (M-1); le pic de base à m/e = 186 (M-31) provient de la perte du radical CH_3O° à partir de l'ion moléculaire; la présence d'un pic à m/e = 158 (M-1-58) doit correspondre à un réarrangement de l'ion M-1 selon un mécanisme du type "retro-Diels" conduisant à la perte d'une molécule d'éther vinylique; les deux pics à m/e = 186 et 158 sont en accord avec la position γ de la fonction éther par rapport à l'atome d'azote (voir chapitre IV).

Spectre de RMN ($CDCl_3$; c=5%): un singulet à 3,43 ppm correspondant aux trois protons du groupement méthoxyle; entre 7,0 et 7,3 ppm un massif complexe comprenant les quatre protons aromatiques; le proton du type O-CH en position 12 apparaît sous forme d'un signal mal résolu centré à 3,70 ppm ($\Delta\nu_{\frac{1}{2}}$ = 7 Hz).

Le picrate de la base est cristallisé dans l'éthanol absolu; F 189-190° (Kofler).

Analyse $C_{20}H_{22}N_4O_8$

calc. %	C	53,81	H	4,97	N	12,55	O 28,67
trouvé %	C	53,74	H	5,28	N	12,49	O 28,38

V. SYNTHESES

72 Tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine

Diverses méthodes d'hydrogénation du noyau pyridinique de l'isoquinoléine ont été décrites en vue d'obtenir la tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine :

- hydrogénation catalytique en présence de platine Adams (114, 115, 116).
- réduction par le sodium dans l'éthanol absolu (117).
- réduction par chauffage de l'isoquinoléine dans un excès d'acide formique à 98% en présence d'un composé basique: triéthylamine ou formiate de sodium; la tetrahydroisoquinoléine est obtenue sous forme de formamide qui libère facilement le dérivé attendu par hydrolyse acide (118).

Nous avons vérifié que les deux premières méthodes conduisaient à la tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine avec un bon rendement; en vue de préparer une quantité importante du produit tetrahydrogéné, nous avons procédé à la réduction par le sodium dans l'éthanol absolu suivant la méthode de WEGLER et FRANK (117); le rendement de notre préparation (71%) est voisin de celui indiqué par ces auteurs (80%):

tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine, eb_{11-12} = 100°
chlorhydrate, F 198-200° (éthanol absolu).

55 Dihydro-3,4 isoquinoléine

On agite à température ambiante une solution contenant 15,62g de tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (0,1175 mole) dans 500 ml de chlorure de méthylène (séché sur sulfate de sodium); on ajoute peu à peu, pendant 45mn, 17,42 g de N-chlorosuccinimide (0,1305 mole); l'agitation est poursuivie pendant 2h. La solution organique est lavée par 100 ml d'acide chlorhydrique à 3%, puis par 2x100 ml d'eau (jusqu'à neutralité des eaux de lavage); la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide à la température ambiante jusqu'à un volume de 150 ml environ.

La solution contenant la chloramine est refroidie à 0°; on ajoute pendant 15 mn, en agitant, une solution refroidie de potasse méthanolique 4n (110 g de potasse dans 500 ml de méthanol); il y a très rapidement apparition d'un trouble important; on poursuit l'agitation à température ambiante pendant 45 mn.

Le milieu réactionnel est neutralisé par une solution aqueuse 4n d'acide chlorhydrique, ajoutée en refroidissant; les solvants organiques sont évaporés sous vide. La solution aqueuse est alcalinisée par la soude et extraite par l'éther; la phase éthérée, séchée sur sulfate de sodium, fournit après évaporation un résidu liquide rougeâtre; la distillation sous vide, eb_{17} = 104-105°, conduit à la dihydro-3,4 isoquinoléine (liquide incolore) avec un rendement de 82%; picrate, F 176-179° (éthanol absolu); litt. 174-176° (Beilstein).

54 Oxo-12 benzo(a)quinolizidine

Cette molécule a été préparée suivant la méthode de BEKE et SZANTAY (95) par action de la chlorovinylméthylcétone sur le chlorhydrate de la dihydro-3,4 isoquinoléine; nous décrivons notre mode opératoire qui diffère quelque peu de celui indiqué par ces auteurs.

Le chlorhydrate de la dihydro-3,4 isoquinoléine est difficile à cristalliser et il a été préparé juste avant son emploi.

A une solution de 1,87 g de dihydro-3,4 isoquinoléine (0,0143 mole) dans 10 ml de méthanol, on ajoute une solution d'acide chlorhydrique (1,2 ml) dans 10 ml de méthanol; on évapore à sec sous vide; on élimine les dernières traces d'acidité en évaporant des petites quantités de toluène; on obtient ainsi 2,40 g d'un produit blanc pulvérulent. Celui-ci est mis au contact de 4,23 g de vinylméthylcétone (redistillée) pendant 1 heure à 70-80° (réfrigérant muni d'une garde à chlorure de calcium). Le mélange réactionnel est évaporé sous vide et donne un résidu solide rougeâtre; celui-ci est lavé par l'acétone à chaud (environ 200 ml); par filtration, on obtient 2,33 g d'un solide légèrement brun, F 208-212°, correspondant au chlorhydrate de l'oxo-12 benzo(a)quinolizidine. La base, obtenue par extraction à partir du chlorhydrate (ammoniaque, éther), est purifiée par passage sur une colonne d'alumine (60g); par élution au benzène, on obtient 1,20 g d'un produit blanc cristallisé (Rdt: 42%) qui, après cristallisation dans l'éther anhydre, fournit un échantillon analytique : F 76-77° (Kofler) (BEKE et SZANTAY: F 78-79°).

8 Benzo(a)quinolizidine racémique 8, Hexahydro-1,2,3,4,6,7 benzo(a)quinolizine-11bH.

Dans un ballon de 25 ml, muni d'un réfrigérant, on dispose 0,201 g d'oxo-12 benzo(a)quinolizidine (0,001 mole), 2 ml d'éthanol absolu, 1 ml d'hydrate d'hydrazine à 98%; on établit le reflux pendant 1 heure. La solution est alors évaporée sous vide à la température du bain-marie; on verse sur le résidu une solution de glycolate de sodium (sodium : environ 0,43 g et 7 ml de glycol redistillé) et 1 ml d'hydrate d'hydrazine; la solution est portée au reflux pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est repris par 50 ml d'eau; la solution aqueuse alcaline est extraite par l'éther; la phase éthérée est lavée par 4x10 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium; après évaporation du solvant, on obtient 0,174 g d'un liquide teinté en jaune correspondant à la benzo(a)quinolizidine 8 : IR (film liquide) absence de toute absorption dans la région du groupement carbonyle.

La base, instable au contact de l'air, a été transformée en chlorhydrate; celui-ci est cristallisé dans un mélange d'éthanol absolu et d'éther anhydre; on obtient ainsi 0,160 g de chlorhydrate de benzo(a)quinolizidine cristallisé (Rdt : 70%), F 242-243° (littérature : 238-239°, réf 93) :

Analyse $C_{13}H_{18}NCl$

calc. %	C	69,78	H	8,11	N	6,26
trouvé %	C	69,76	H	8,05	N	6,07

UV (éthanol) : λ_{inflex} = 258, ε = 210; λ_{max} = 265, ε = 255; λ_{max} = 267, ε = 210; λ_{max} = 272, ε = 220.

Le chlorhydrate de benzo(a)quinolizidine racémique, ainsi préparé, a été comparé aux deux formes énantiomères 8a et 8b, obtenues à partir de la sécurinine et de la phyllochrysine : les trois échantillons présentent des caractéristiques communes en chromatographie analytique sur couche mince et sur leurs spectres IR en solution (voir figure II.13).

56c Hydroxy-12 benzo(a)quinolizidine : alcool B Hydroxy-2β hexahydro-1,2,3,4,6,7 benzo(a)quinolizine-11bHβ racémique).

A une solution de 2,075 g d'hydrure complexe(x) (environ 0,0081 mole) dans 15 ml de tetrahydrofuranne (redistillé au préalable sur hydrure d'aluminium et lithium), on ajoute goutte à goutte une solution de 1,402 g d'oxo-12 benzo(a)quinolizidine 54 (0,0070 mole) dans 15 ml de tetrahydrofuranne. L'évolution de la réaction est suivie à l'aide de la chromatographie sur couche mince; un temps réactionnel de 22 heures entraîne la disparition presque totale de la cétone de départ.

(x) $AlLiH(O\text{-}tBu)_3$

Le mélange réactionnel est versé sur une solution de 50 ml de lessive de soude 10n, refroidie au préalable; la solution aqueuse est extraite par l'éther; la phase éthérée, lavée plusieurs fois par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, fournit après évaporation 1,40 g d'un produit cristallisé légèrement jaune; par cristallisation dans l'acétone on obtient l'alcool B sous forme de fines aiguilles blanches : 0,985 g (Rdt: 70%), F 137-140°.

Des recristallisations successives dans l'acétone conduisent à un échantillon analytique : F 142-143° (Kofler).

Analyse $C_{13}H_{17}NO$ = 203,3

calc. %	C	76,81	H	8,43	N	6,89	O	7,87
trouvé %	C	76,86	H	8,10	N	7,13	O	8,04

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e = 203; la présence du pic de base à m/e = 202 (M-1) traduit la perte facile de l'hydrogène 14 (en position benzylique et en α de l'azote) sous forme de radical.

En accord avec la structure d'un γ-amino-alcool, on observe la présence de deux pics importants, l'un à M-17 = 186 correspondant à la perte du radical HO° à partir de l'ion moléculaire, l'autre à m/e = 158 (M-1-44) pouvant correspondre à la perte d'"alcool vinylique" à partir de l'ion M-1 par un mécanisme de type "retro-Diels".

Spectre infra-rouge (CCl_4; c=0,005 mole/l; cellule d'épaisseur 2cm) 3627 cm-1 (OH secondaire libre), 2750 et 2805 cm-1 (bandes "trans quinolizidine").

Spectre UV (éthanol) : λ_{inflex} = 260, ε = 265; λ_{max} = 267, ε = 350; λ_{max} = 274, ε = 345.

Spectre de RMN ($CDCl_3$; c=9%) : un singulet à 2,98 ppm, disparaissant par deutériation (proton du groupement OH); un septuplet centré à 3,63 ppm correspondant au proton axial en position 12 (constantes de couplage du type axial-axial, environ 10 Hz; constantes du type axial-équatorial, environ 5 Hz); un signal unique à 6,95 ppm représentant les quatre protons aromatiques de la molécule.

56a Hydroxy-12 benzo(a)quinolizidine : alcool A

Hydroxy-2α hexahydro-1,2,3,4,6,7 benzo(a)quinolizine-11bHβ (racémique)

Dans un ballon de 250 ml, surmonté d'un réfrigérant et d'un tube de garde, on place 0,998 g d'oxo-12 benzo(a)quinolizidine 54 (0,0045 mole), 2,91 g d'isopropylate d'aluminium (0,0142 mole) et 50 ml d'isopropanol (redistillé après séchage sur tamis moléculaires); la réaction est effectuée sous atmosphère d'azote, à 90° environ, avec agitation magnétique; l'évolution de la réaction est

estimée à l'aide de la chromatographie analytique sur couche mince; le temps réactionnel de 75 mn correspond dans les conditions employées au temps minimum conduisant à la disparition de la cétone de départ.

Le mélange réactionnel est versé sur une solution froide de 80 ml de soude 10n; la phase aqueuse est extraite par 3x150 ml d'éther; la phase éthérée, lavée par 3x10 ml d'eau, séchée sur sulfate de sodium, fournit après évaporation du solvant 1,1 g d'une huile légèrement colorée en jaune; l'analyse par chromatographie sur couche mince de ce produit brut révèle la présence de deux produits de polarité très voisine, correspondant aux deux alcools épimères A et B: la tache de Rf inférieur apparaît identique à celle de l'alcool B obtenu par réduction de l'oxo-12 benzo(a)quinolizidine par l'hydrure complexe.
Les deux alcools ont pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice (50 g) (×) en utilisant les éluants saturés d'ammoniac (××)

Fractions	Eluant	Poids	
1 à 40 (200 ml)	Hexane	0	
41 à 50 (100 ml)	Benzène	0,233	Fraction I (alcool A)
51 à 68 (180 ml)	Benzène	0,305	Fraction II (mélange)
69 à 80 (120 ml)	éther	0,433	Fraction III (alcool B)

(×) La silice utilisée est rendue "homogène" par décantations successives d'un échantillon commercial dans l'eau; avant la chromatographie, la silice est saturée dans une atmosphère d'ammoniac.

(××) Ce mode opératoire nous a été suggéré par L. LABLER de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Prague.

Le rendement de l'opération est de 23% d'alcool A et de 43% d'alcool B.

Par cristallisation de la fraction I (0,233 g) dans l'acétone on obtient 0,160 g d'alcool A sous forme de cristaux blancs polyédriques : F 140-142° (Kofler); des cristallisations successives dans l'acétone conduisent à un échantillon analytique, F 142-143° (Kofler).

Analyse $C_{13}H_{17}NO$ = 203,3

calc. %	C	76,81	H	8,43	N	6,89	O	7,87
trouvé %	C	77,03	H	8,65	N	7,06	O	7,94

Le spectre de masse de l'alcool A apparaît identique à celui de l'alcool B.

Spectre infra-rouge (CCl_4; c=0,005 mole/l; cellule d'épaisseur 2 cm) : 3632 cm-1 (OH secondaire libre), 2770 et 2810 cm-1 (bandes "trans quinolizidine ").

Spectre UV (éthanol): λ_{inflex} = 260 mμ, ε = 265; λ_{max} = 266 mμ, ε = 350; λ_{max} = 274 mμ, ε = 340.

Spectre de RMN ($CDCl_3$; c=7,5%): un singulet à 2,43 ppm disparaissant par deutériation (OH); un quintuplet à 4,18 ppm correspondant au proton équatorial en position 12 (constantes de couplage de l'ordre de 3 Hz); un signal unique à 7,06 ppm représentant les quatre protons aromatiques de la molécule.

12a Méthoxy-12 benzo(a)quinolizidine

Méthoxy-2β hexahydro-1,2,3,4,6,7 benzo(a)quinolizine-11bHβ (racémique).

A une solution comprenant 0,046 g d'alcool A (0,00025 mole) 2 ml de diméthylformamide (séchée sur baryte et distillée eb_{14}=37-38°), 1 ml d'iodure de méthyle (traité au préalable par du thiosulfate de sodium et séché sur sulfate de sodium), on ajoute 0,135 g d'oxyde d'argent.

La suspension est secouée énergiquement pendant 60 heures; le milieu réactionnel est alors filtré sur célite; le filtrat est évaporé à sec sous vide; le résidu est repris par 10 ml d'éthanolamine (distillée au préalable, eb_{14}=68°) et la solution portée à reflux pendant 4 heures.

Après refroidissement, on ajoute 30 ml d'eau et la phase aqueuse alcaline est extraite par l'éther; la phase éthérée est lavée par une solution de cyanure de potassium à 10% et plusieurs fois par une solution saturée de chlorure de sodium; on obtient ainsi un produit huileux coloré en jaune, qui après distillation (p=0,02 mm Hg;100°)

fournit 0,035 g du dérivé méthoxylé 12a sous forme d'une huile incolore; ce produit présente en chromatographie sur couche mince une tache unique de même Rf que le dérivé méthoxylé 12a obtenu à partir de la phyllantine; les deux échantillons présentent des spectres de RMN, de masse et IR (voir figure V.7) identiques.

12c Méthoxy-12 benzo(a)quinolizidine

Méthoxy-2 αhexahydro-1,2,3,4,6,7 benzo(a)quinolizidine-11bHβ (racémique).

1) Le même traitement (ICH_3, Ag_2O, DMF) appliqué à l'alcool B conduit au dérivé méthoxylé 12c; à partir de 0,104 g d'alcool B on obtient 0,081 g du dérivé méthoxylé (distillation 0,01 mm Hg, t_{ext} 80-100°).

Spectre de masse : pic moléculaire à 217, $C_{14}H_{19}NO$ = 217,3 ; on observe comme dans le cas des alcools A et B un pic important à m/e = 216 (M-1); le pic de base à m/e = 186(M-31) provient de la perte du radical CH_2O° à partir de l'ion moléculaire; la présence d'un pic à m/e = 158 (M-1-58) traduit un rearrangement de l'ion M-1 selon un mécanisme du type "retro-Diels" avec perte d'une molécule d'éther vinylique; ces deux derniers pics traduisent la position γ de la fonction éther par rapport à l'atome d'azote.

Spectre de RMN ($CDCl_3$; c=5%) : un singulet à 3,40 ppm correspondant aux trois protons du groupement méthoxyle; entre 7,0 et 7,3 ppm un massif complexe comprenant les quatre protons aromatiques; le proton du type O-CH en position 12 apparaît sous forme d'un signal vers 3,4 ppm, partiellement masqué par le signal du méthoxyle.

Spectre infra-rouge (CCl_4; c=0,03 mole/l) : 2755, 2810 et 2825 cm-1 ("bandes quinolizidine"); 1105, 1118 et 1125 cm-1 (région d'absorption des liaisons C-O).

La base est transformée en chlorhydrate; celui-ci, cristallisé deux fois dans l'éthanol absolu, se présente sous forme de fines aiguilles blanches F 193-195° (Kofler).

Analyse $C_{14}H_{20}NOCl$

calc. %	C	66,26	H	7,94	N	5,52
trouvé %	C	66,11	H	7,63	N	5,72

2) Méthylation de l'alcool B par le diazométhane en présence d'isopropylate d'aluminium.

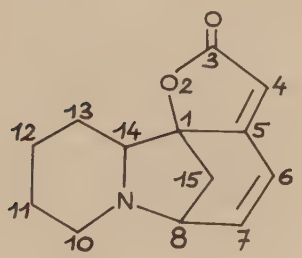
A une solution de 0,086 g d'alcool B (0,00043 mole) dans 15 ml de chlorure de méthylène (séché au préalable sur carbonate de sodium), on ajoute 0,087 g d'isopropylate d'aluminium (0,00043 mole); à la suspension refroidie, on ajoute en agitant 6 ml d'une solution éthérée de diazométhane (très grand excès); le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 36 heures.

Le produit brut de la réaction est composé de deux constituants (analyse en chromatographie sur couche mince), l'un correspondant au dérivé méthoxylé 12c et l'autre à l'alcool de départ; les deux dérivés sont séparés par chromatographie sur colonne d'alumine; on obtient ainsi 0,021 g du dérivé méthoxylé; celui-ci est purifié par distillation (0,01 mm Hg, t_{ext} 80-100°).
L'échantillon ainsi obtenu présente les mêmes caractéristiques que l'échantillon obtenu par méthylation de l'alcool B par l'iodure de méthyle.

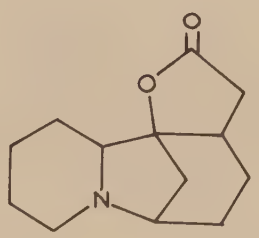
VII - C O N C L U S I O N

De 1962 à 1965, l'étude chimique des constituants de différentes espèces végétales de la famille des Euphorbiacées (Securinega suffruticosa, Securinega virosa, Phyllantus discoides) a permis de trouver un type nouveau d'alcaloïdes dont le chef de file est la sécurinine.

En Juin 1962, S. SAITO et coll(3) proposaient pour la sécurinine la formule plane 1.

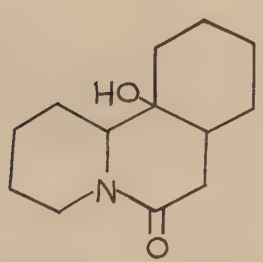


1

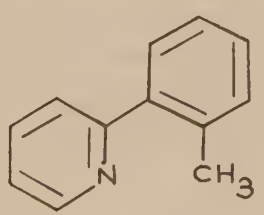


45

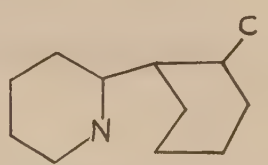
L'hydrogénation catalytique de la sécurinine conduit en plus du produit normal d'hydrogénation des deux doubles liaisons, la tetrahydrosécurinine 45, à un produit neutre $C_{13}H_{21}NO_2$ correspondant à un dérivé hexahydrogéné. La structure plane la plus probable proposée par SAITO est donnée par la formule 2 (OH : 3380 cm^{-1} ; N-CO : 1630 cm^{-1}) ; en effet, la déshydrogénation en présence de charbon palladié à 290° permet d'obtenir la o-tolyl-2 pyridine 3 ; l'obtention de ce dernier produit permet d'écrire la structure partielle A comportant 12 des 13 atomes de la molécule.



2



3

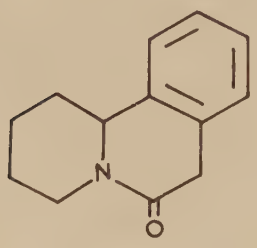


A

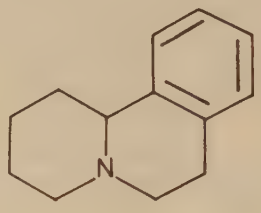
La formation du dérivé hexahydrogéné 2 doit résulter d'une hydrogénolyse de type allylique de la liaison C_8-N, suivie de la formation d'une fonction lactame et d'une fonction alcool tertiaire par suite de l'attaque de la lactone par la fonction amine secondaire libérée intermédiairement (voir introduction).

En même temps (Juin 1962) T. NAKANO et Coll. (5) proposaient la même formule plane 1 pour un alcaloïde extrait du Securinega virosa, dénommé virosécurinine (inverse optique de la sécurinine).

Le traitement de cet alcaloïde par le zinc et l'acide sulfurique fournit un dérivé inattendu $C_{13}H_{15}NO$ de formule plane 5 (N-CO : 1657 cm^{-1}) ; la réduction par $AlLiH_4$ de la fonction lactame conduit à la benzo(a)quinolizidine 8b identifiée par comparaison avec un échantillon synthétique.



5

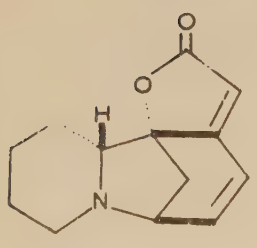


8

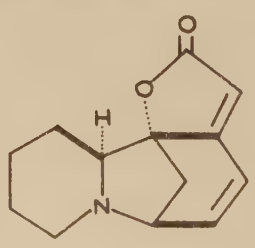
I. SADOTA et coll. (4) ont utilisé la même réaction pour établir la structure de la sécurinine ; celle-ci conduit à la benzo(a)quinolizidine 8a, forme énantiomère de celle obtenue à partir de la virosécurinine.

Comme dans le cas du dérivé hexahydrogéné 2, la formation du dérivé 5 doit faire intervenir une rupture hydrogénolytique de la liaison C_8-N ; l'aromatisation du cycle C est due à la deshydratation du lactame-carbinol formé intermédiairement (mécanisme, voir introduction).

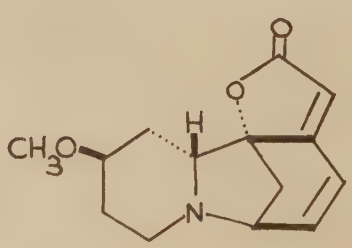
L'extraction des racines du Phyllantus discoïdes nous a permis d'isoler quatre alcaloïdes : sécurinine 1a, phyllochrysine 1c, phyllantine 9 et phyllantidine 10.



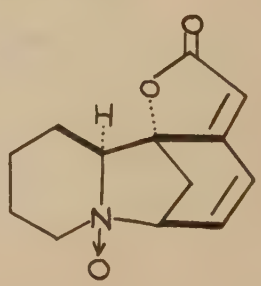
1a



1c



9

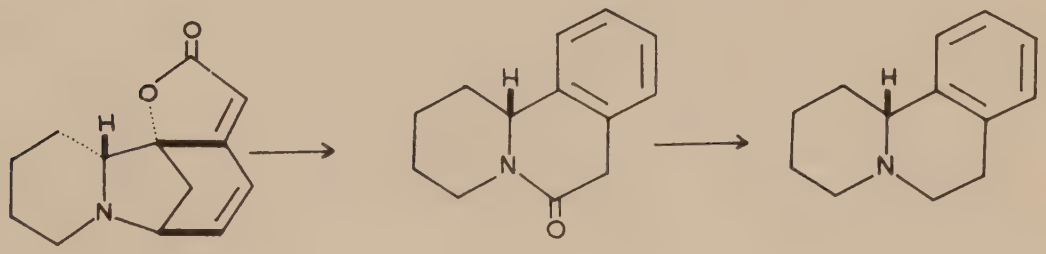


10

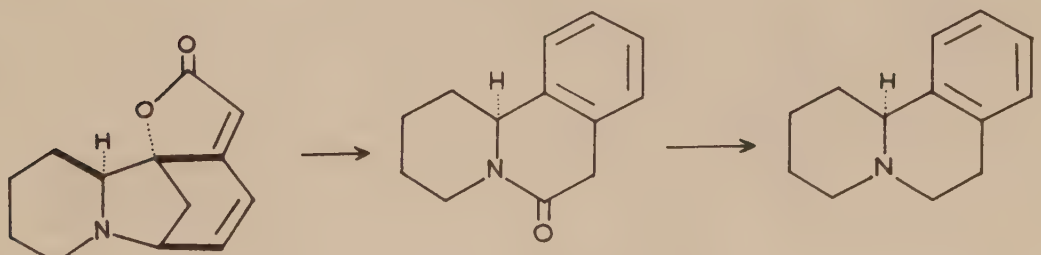
Peu de temps après la parution des troistravaux précédents, l'interprétation détaillée du spectre de RMN de la sécurinine par la méthode de double résonance, nous permettait de confirmer la structure proposée seule compatible avec tous les faits connus jusqu'alors.

L'étude parallèle des trois autres alcaloïdes nous a permis de conclure que la phyllochrysine est un diastéréoisomère de la sécurinine et la phyllantine la méthoxy-12β sécurinine ; la phyllantidine, identifiée au N-oxyde de la phyllochrysine pourrait n'être qu'un artefact produit par oxydation au cours de l'extraction.

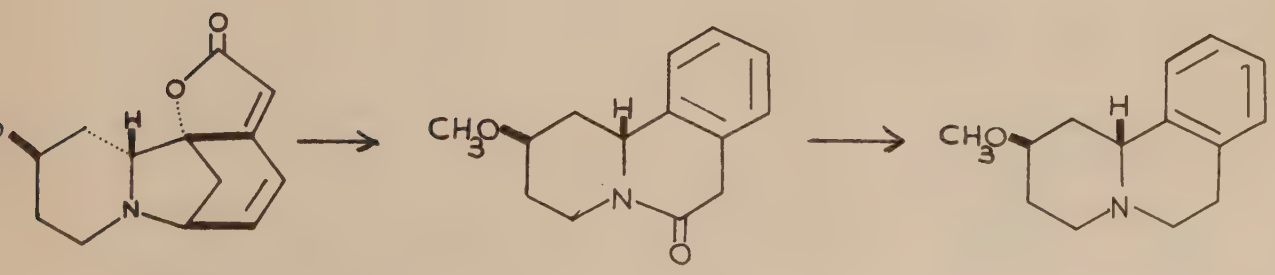
La structure plane de la phyllochrysine et la phyllantine a été établie par dégradation à l'aide de l'acide sulfurique et le zinc ; on obtient respectivement les molécules 5b et 11a, qui après réduction par $AlLiH_4$ donnent 8b et 12a.



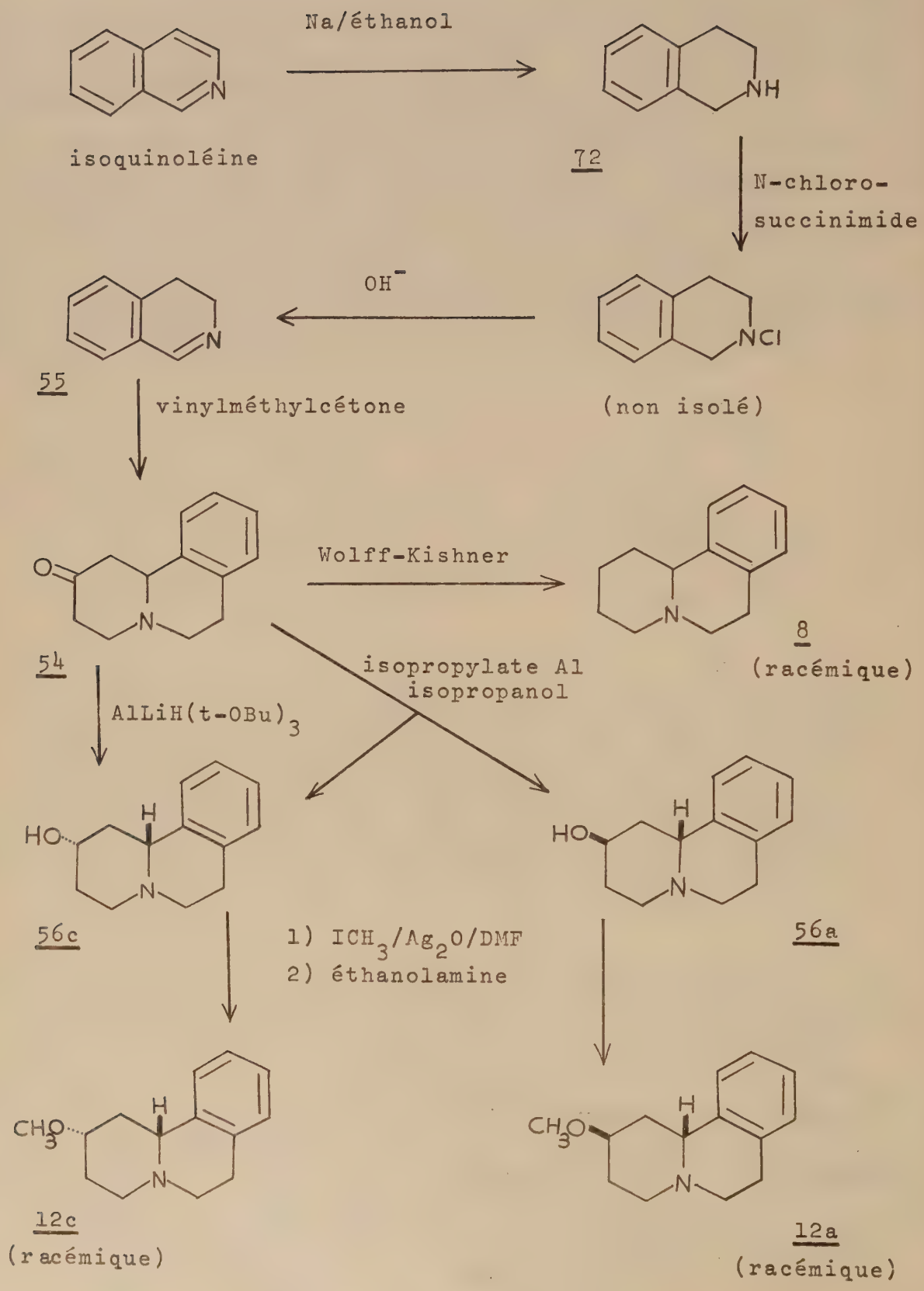
1a 5a 8a



1c 5c 8c



9 11a 12a


Na/éthanol
isoquinoléine
72
NH
N
N-chloro-
succinimide
NCl
(non isolé)
OH⁻
55
vinylméthylcétone
O
54
Wolff-Kishner
8
(racémique)
isopropylate Al
isopropanol
AlLiH(t-OBu)3
HO
H
56c
56a
1) ICH3/Ag2O/DMF
2) éthanolamine
CH3O
12c
(racémique)
12a
(racémique)

L'obtention de la méthoxy-12 benzo(a)quinolizidine 12a, par dégradation de la phyllantine, nous a conduits à envisager une synthèse des deux diastéréoisomères possibles de formule plane 12, en vue de discuter la stéréochimie des centres 12 et 14. La synthèse mise au point constitue une méthode de préparation des molécules isomères 12a et 12c et une nouvelle méthode de préparation de la benzo(a)quinolizidine elle-même ; la matière de départ est l'isoquinoléine ; au cours de cette synthèse nous avons mis au point une nouvelle méthode de préparation de la déhydro 3,4 isoquinoléine 55.

La benzo(a)quinolizidine 8 obtenue sous forme racémique par synthèse présente des spectres IR (en solution) et de RMN identiques à ceux des antipodes 8a et 8b dérivant de la sécurinine et de la phyllochrysine. Ce résultat permet de confirmer la structure plane de la phyllochrysine et de dire que la configuration absolue du carbone 14 est l'inverse de celle de la sécurinine.

L'examen de la formule plane 1 montre la présence de deux éléments d'asymétrie ; l'un d'eux est formé par les carbones asymétriques 1 et 8 constituant les têtes de pont d'un système bicyclique du type [3.2.1] ; l'autre élément d'asymétrie est constitué par le carbone 14 ; un rôle dans la distribution spatiale de la molécule doit être attribué à l'atome d'azote dont le doublet libre peut adopter une conformation préférentielle. Par conséquent à la formule plane 1 doivent correspondre quatre formes possibles parmi lesquelles trois sont connues ; nous avons montré que la sécurinine et la virosécurinine sont deux antipodes optiques et que la phyllochrysine est un diastéréoisomère de ces deux molécules (chapitre II).

Le problème stéréochimique a été abordé par des méthodes différentes : dégradations chimiques (S. SAITO), examen des spectres de RMN (T. NAKANO ; nous démontrons qu'un tel critère n'a pas assez de fondement pour décrire la configuration des molécules étudiées); la contradiction qui apparaissait entre les résultats obtenus à la suite d'une étude cinétique de l'iodométhylation de la sécurinine et la phyllochrysine et les résultats précédents, nous a décidés à aborder le problème par l'analyse cristallographique de l'iodométhylate de phyllochrysine à l'aide des rayons X (Mme PASCARD,Paris).

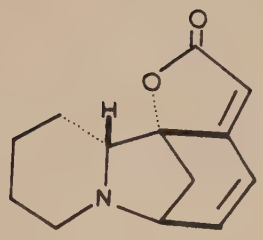
Dans le cas de la phyllantine, la méthoxy-12 benzo(a)quinolizidine optiquement active obtenue par dégradation a pu être identifiée à l'aide des spectres IR et de RMN à la forme racémique 12a obtenue par synthèse. La configuration relative des carbones asymétriques 12 et 14 dans la molécule initiale est ainsi connue ; de plus une étude comparative entre sécurinine et phyllantine a permis de préciser que les carbones 1,8 et 14 avaient même configuration absolue dans les deux cas ; la phyllantine correspond à la méthoxy-12β sécurinine 9 (chapitre V)

L'étude par dichroïsme circulaire des molécules 1a,1c,9 et de certains dérivés nous a permis d'établir une correspondance entre les courbes obtenues et certaines caractéristiques structurales dues à la rigidité des systèmes étudiés : système diénique tordu, intéraction transannulaire entre l'azote et le système conjugué (chapitre III).

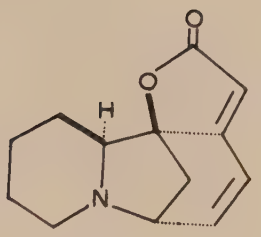
L'étude par spectrométrie de masse de ces mêmes molécules à l'aide de la technique de double focalisation a permis d'expliquer certaines coupures peu prévisibles (chapitre IV) ; les mécanismes proposés sont vérifiés par l'examen des spectres de certains dérivés deuteriés de la sécurinine.

La sécurinine et ses disatéréoisomères, la virosécurinine et la phyllochrysine (ou allosécurinine) constituent une nouvelle série d'alcaloïdes ; il faut mentionner en plus de ces trois représentants, d'autres alcaloïdes de structure très voisine découverts récemment : la norsécurinine 44 (122), le sécurinol (123), la viroallosécurinine (6), la phyllantine 9 et la sécuritidine (124). Il est remarquable de constater que tous les diastéréoisomères possibles de formule 1 sont fournis par la nature : sécurinine, virosécurinine, phyllochrysine (allosécurinine) et viroallosécurinine.

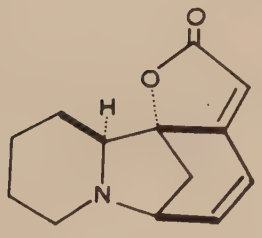
Il est remarquable aussi de constater la coïncidence des efforts entrepris de façon indépendante pour établir la structure de la sécurinine par des chercheurs de différentes nationalités, au cours des années 1962-1965 : trois groupes de chercheurs japonais (3,4,5), un groupe de chercheurs hindous de l'université de Calcutta (125), un groupe de chercheurs chinois de l'université de Pékin (126) et nous-mêmes.



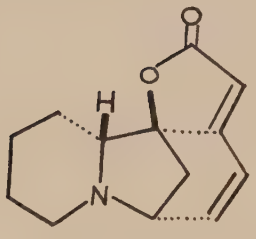
Sécurinine



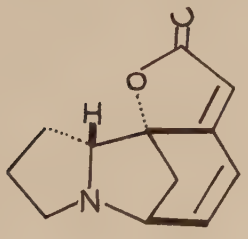
Virosécurinine



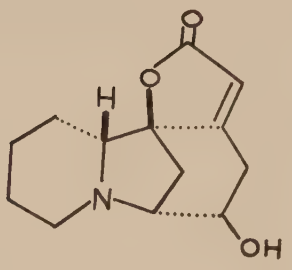
Phyllochrysine
(allosécurinine)



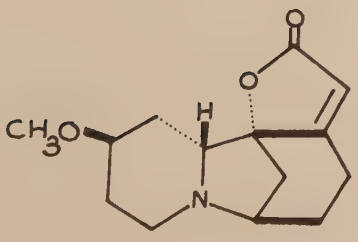
Viroallosécurinine



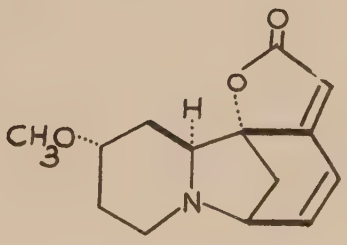
Norsécurinine



Sécurinol



Phyllantine



Sécuritidine

B I B L I O G R A P H I E

(1) V.I.Muravjeva et A.I.Bankovski,C.R.Acad.Sci.U.R.S.S.,1956,110, 998.

(2) MM.Janot,J.Mainil et R.Goutarel,Ann.pharm.fr.,1958,16,148.

(3) S.Saito,K.Kotera,N.Sugimoto,Z.Horii et Y.Tamura,Chemistry and Industry,1962,p.1652.

(4) I.Sadota,M.Murayama,J.Tsujii et E.Yoshii,Tetrahedron Letters, 1962,p.1199.

(5) T.Nakano,T.H.Yang et S.Terao,Chemistry and Industry,1962,p.1651.

(6) S.Saito,T.Tanaka,T.Iwamoto,C.Matsumura,N.Sugimoto,Z.Horii,M. Makita,M.Ikeda et Y.Tamura,Yakugaku Zasshi,1964,84,1126.

(7) S.Saito,K.Kotera,N.Shigematsu,A.Ide,Z.Horii et Y.Tamura,Chemistry and Industry,1963,p.689;S.Saito,K.Kotera,N.Shigematsu,A.Ide, N.Sugimoto,Z.Horii,M.Hanaoka,Y.Yamawaki et Y.Tamura,Tetrahedron, 1963,19,2085.

(8) E.L.Eliel,Stereochemistry of carbon compounds,Mc Graw Hill Book Co.New York,1962,pp.282-284.

(9) F.Bohlmann,Ber.,1958,91,2157 et 2167.

10) Mme C.Pascard-Billy,C.R.Acad.Sci.,1965,260,555 et Bull.Soc.Chim. France 1966,p.369.

11) Z.Horii,Y.Yamawaki,Y.Tamura,S.Saito,H.Yoshikawa et K.Kotera, Chem.Pharm.Bull.Japan,1965,13,1311.

12) Z.Horii,M.Ikeda,Y.Yamawaki,Y.Tamura,S.Saito et K.Kotera,Tetrahedron,1963,19,2101.

13) T.Nakano,T.H.Yang et S.Terao,J.org.chem.,1963,28,2619.

14) S.Imado,M.Shiro et Z.Horii,Chemistry and Industry,1964,p.1691 et Chem.pharm.Bull.,1965,13,643.

15) J.Hutchinson et J.M.Dalziel,Flora of west tropical Africa,Crown agents for oversea governments and administrations,Millbank, London,S.W.1,p.387.

16) F.Bloch,Phys.Rev.,1954,93,944.

(17) A.L.Bloom et J.N.Shoolery,Phys.Rev.,1955,97,1261.

(18) J.I.Musher et E.J.Corey,Tetrahedron,1962,16,791.

(19) R.T.Hobgood,Jr. et J.H.Goldstein,J.mol.spect.,1964,12,76.

(20) E.O.Bishop et J.I.Musher,Mol.phys.,1963,6,621.

(21) Q.Khuong-Huu,C.Monneret,J.Yassi et R.Goutarel,Bull.Soc,chim., 1964,p.2169.

(22) J.A.Pople,W.G.Schneider et H.J.Bernstein,High-resolution NMR, Mc Graw Hill,1959,pp.132-138.

(23) K.B.Wiberg et B.J.Nist,The interpretation of NMR spectra,W.A. Benjamin Inc.,1962,p.26.

(24) M.Karplus,J.chem.phys.,1960,33,1842.

(25) A.A.Bothner-By,C.Naar-Colin et H.Günther,J.am.chem.Soc.,1962, 84,2748.
G.V.Smith et H.Kriloff,ibid.,1963,85,2016.
D.D.Elleman et S.L.Manatt,J.chem.phys.,1962,36,2346;
R.Freeman,Mol.phys.,1961,4,385.
E.I.Snyder et J.D.Roberts,J.am.chem.Soc.,1962,84,1582.

(26) P.Laszlo,Thèse doctorat ès-sciences,Paris 1965,p.45.

(27) E.I.Snyder et B.Franzus,J.am.chem.Soc.,1964,86,1166.

(28) F.S.Mortimer,J.mol.spect.,1959,3,528.

(29) H.S.Gutowsky,M.Karplus et D.M.Grant,J.chem.phys.,1959,31,1278.

(30) W.G.Woods,R.A.Carboni et J.D.Roberts,J.am.chem.Soc.,1956,78, 5653

(31) M.Karplus,J.chem.phys.,1959,30,11.

(32) C.W.Jefford,J.Gunsher et K.C.Ramey,J.am.chem.Soc.,1965,87,4384.

(33) T.Kozima,K.Nakanishi,M.Janai et H.Kakisava,Tetrahedron Letters, 1964,p.1329.

(34) A.Gaudemer,Thèse doctorat ès-sciences,Paris 1965,p.34.

(35) T.Nakano,T.H.Yang,S.Terao et L.J.Durham,Chemistry and Industry, 1963,p.1034.

(36) T.Nakano,T.H.Yang,S.Terao et L.J.Durham,ibid.,1963,p.1763.

(37) R.N.Jones et B.S.Gallagher,J.am.chem.Soc.,1959,81,5242.

(38) N.B.Colthup,L.H.Daly et S.E.Wiberley,Introduction to infrared and Raman spectroscopy,Academic Press 1964,New-York,p.212.

(39) R.B.Woodward,J.am.chem.Soc.,1942,64,72.

(40) W.D.Paist,E.R.Blout,F.C.Uhle et R.C.Elderfield,J.org.chem.,1941,6,273.

(41) L.Ruzicka,Pl.A.Plattner et A.Furst,Helv.chim.Acta,1942,25,79.

(42) J.R.Didry,thèse doctorat en pharmacie,Paris 1963.

(43) S.Yamaguchi,S.Okuda et N.Nakagawa,Chem.pharm.bull.Japan,1963,11,1465.

(44) R.Goutarel,Mme C.Conreur et J.Parello,Bull.Soc.chim.,1963,p.2041.

(45) Résultats non publiés.

(46) R.C.Cookson,J.Henstock et J.Hudec,J.am.chem.Soc.,1966,88,1060.

(47) J.Kuthan et J.Palecek,Coll.czech.chem.comm.1963,28,2260.

(48) T.Nakano,T.H.Yang et S.Terao,J.org.chem.,1964,29,3441.

(49) E.E.Eliel,Stereochemistry of carbon compounds,MacGraw-Hill,1962,p.304.

(50) E.E.Eliel,N.L.Allinger,S.J.Angyal,G.A.Morrison,Conformational analysis,Interscience New York,1965,p.246.

(51) M.Shamma et J.B.Moss,J.am.chem.Soc.,1961,83,5038.

(52) M.Shamma et J.Moss Richey,J.am.chem.Soc.,1963,85,2511.

(53) J.Parello,A.Melera et R.Goutarel,Bull.Soc.chim.,1963,p.898.

(54) W.L.Meyer et N.Sapianchiay,J.am.chem.Soc.,1964,86,3343.

(55) B.Witkop et S.Goodwin,J.am.chem.Soc.,1953,75,3371.

(56) J.Meinwald et A.Lewis,J.am.chem.Soc.,1961,83,2769, et A.Rassat, C.W.Jefford,J.M.Lehn et B.Waegell,Tetrahedron Letters 1964, p.233.

(57) A.I.Scott,Interpretation of the UV spectra of natural compounds, Pergamon Press,1964,p.236-237.

(58) R.B.Woodward et G.Singh,J.am.chem.Soc.,1949,71,758 et références.

(59) H.H.Jaffé et M.Orchin,Theory and applications of ultraviolet spectroscopy,John Wiley,1962,p.180.

(60) H.Mohler et H.Lohr,Helv.chim.Acta,1938,21,485.

(61) G.O.Burr et E.S.Miller,Chem.Revs,1941,29,419.

(62)H.E.Ungnadeet I.Ortega,J.am.chem.Soc.,1951,73,1564.

(63) U.Weiss et H.Ziffer,J.org.chem.,1963,28,1248.

(64) W.D.Closson,S.F.Brady,E.M.Kosower et P.C.Huang,J.org.chem., 1963,28,1161.

(65) voir référence 59 p.187.

(66) Z.Horii,M.Ikeda,Y.Tamura,S.Saito,M.Suzuki et K.Kotera,Chem. pharm.Bull.Japan,1964,12,1118.

(67) H.Labhart et G.Wagnière,Helv.chim.Acta,1959,42,2219.

(68) N.J.Leonard et M.Oki,J.am.chem.Soc.,1955,77,6239.

(69) A.Moscowitz,dans Ontical rotatory dispersion,C.Djerassi, McGraw-Hill,1960,pp.150-177.

(70) A.Moscowitz, dans Advances in chemical physics,I.Prigogine ed.,vol IV,p.67,Interscience,New-York 1962.

(71) A.Moscowitz,Tetrahedron,1961,13,48.

(72) A.Moscowitz,E.Charney,U.Weiss et H.Ziffer,J.am.chem.Soc., 1961,83,4661.

(73) U.Weiss et H.Ziffer,Experientia,1963,19,108

(74) V.Boekelheide et G.R.Wenziger,J.org.chem.,1964,29,1307.

(75) U.Weiss et H.Ziffer,J.org.chem.,1963,28,1248.

(76) R.Bucourt,M.Legrand,M.Vignau,J.Tessier et V.Delaroff, C.R.Acad.Sci.Paris,1963,257,2679.

(77) M.Grosjean et M.Tari,C.R.Acad.Sci.Paris,1964,258,2034.

(78) voir référence 57 p.8.

(79) H.Ley et B.Arends,Z.phys.chem.,1932,B17,177.

(80) L.W.Pickett,M.E.Corning,G.M.Wieder,D.A.Semenov et J.M.Buckley,J.am.chem.Soc.,1953,75,1618.

(81) N.J.Leonard et D.M.Locke,J.am.chem.Soc.,1955,77,437.

(82) E.Tannenbaum,R.M.Coffin et A.J.Harrison,J.chem.phys.,1956,21 311.

(83) K.Meyer,Helv.chim.Acta,1946,29,718.

(84) L.Ruzicka,Pl.A.Plattner et H.Heusser,Helv.chim.Acta,1946,29, 473.

(85) M-M.Janot,R.Longevialle,R.Goutarel et Mme C.Conreur,Bull.Soc. chim.France,1964,p.2158.

(86) G.O.Iketobusin et D.W.Mathieson,J.pharm.pharmacol.,1963,15,810.

(87) K.Biemann,Mass spectrometry.Organic chemical applications, Mc Graw-Hill,New-York,1962,p.241.

(88) voir référence 87 p.243.

(89) Finnemore,Reichard et Large,J.Proc.Roy.Soc.N.S.W.,1936,70, 175 et 257.

(90) L.R.Row et C.Srinivasulu,Tetrahedron Letters,1964,p.1557.

(91) J.Parello et S.Munavalli,C.R.Acad.Sci.Paris,1965,260,337.

(92) J.Parello,P.Longevialle,W.Vetter et J.A.McCloskey,Bull.Soc. chim.France,1963,p.2787.

(93) S.Akaboshi,T.Kutsuma et K.Achiwa,Chem.pharm.Bull.Jap.,1960, 8,14.

(94) E.D.Morgan et N.Polgar,J.am.chem.Soc.,1958,80,4077.

(95) D.Beke et C.Szantay,Ber.,1962,95,2132.

(96) J.Fajkos,Coll.czech.chem.comm.,1959,24,2284.

(97) A.H.Beckett,N.J.Harper,A.D.J.Balon et T.H.E.Watts,Chem. and Ind.,1957,p.663.

(98) C.P.Rader,R.L.Young Jr. et H.S.Aaron,J.org.chem.,1965,30,1536.

(99) C.A.Grob et H.J.Lutz,Helv.chim.Acta,1965,48,791.

(100) voir référence 8,pp.243-244.

(101) L.M.Jackman,Applications of NMR Spectroscopy in organic chemistry,Pergamon Press,1962,p.116.

(102) référence 38 p.273-274.

(103) A.Popelak et G.Luttenbauer,Arch.Pharm.,1962,295,427.

(104) R.Kuhn,H.Trischmann et I.Löw,Angew.chem.1955,67,32

(105) méthylation des sucres aminés

(106) S.Hünnig et W.Baron,Ber.,1957,90,403.

(107) L.Labler,J.Hora et V.Cerny,Coll.czech.chem.comm.,1963, 28,2015.

(108) E.Späth,F.Berger et W.Kuntara,Ber.,1930,63,134.

(109) B.Witkop,J.am.chem.Soc.,1948,70,1424.

(110) H.R.Snyder et F.X.Werber,J.am.chem.Soc.,1950,72,2962.

(111) W.J.Dale,L.Starr et C.W.Strobel,J.org.chem.,1961,26,2225.

(112) E.Schmitz,Ber.,1958,91,1133.

(113) H.Ruschig,W.Fritsch,J.Schmidt-Thomé et W.Haede,Ber.,1955, 88,883.

(114) B.Witkop,J.am.chem.Soc.,1948,70,2617

(115) A.Skita,Ber.,1924,57,1977.

(116) J.Ranedo et A.Vidol,Chem.abstr.,1930,24,2132

(117) Wegler et .Frank,Ber.,1937,70,1279.

(118) L.G.Yudin,A.N.Kost,E.Kh.Zolotarev et A.N.Mirza,Vestnik Moscov Univ.Ser.Mat.Mekh.Aston.Fizi.Khim.,1958,13,n°2,169.

(119) J.P.Jennings,W.Klyne et P.M.Scopes,Proc.chem.Soc.,1964,p.412.

(120) J.P.Jennings,W.Klyne et P.M.Scopes,J,Chem.Soc.1965,p.7211.

(121) Mme R.Mathis-Noel,R.Wolf et F.Gallais,C.R.Acad.Sci.Paris,1956, 242,1873.

(122) Z.Horii et al.,chem.pharm.Bull.Japan,1965,13,786.

(123) Z.Horii,M.Ikeda,Y.Tamura,S.Saito,K.Kotera et T.Iwamoto,chem. pharm.Bull.Japan,1965,13,1307.

(124) Z.Horii et al,Chem.pharm.Bull.Japan,1966 sous presse;communication personnelle.

(125) Mme A.Chatterjee,R.Mukherjee,B.Das et S.Ghosal,J.Indian chem. Soc.1964,41,(3),163.

(126) Shu-Feng Chen,ching-Hsi Hsieh et Hsiao-Tien Liang,Yao Hsueh Hsue Pao 1963,10(4),225.

T A B L E DES M A T I E R E S

pages

INTRODUCTION

A. Structure plane de la sécurinine. i,1

B. Configuration de la sécurinine. i,8

1) configuration relative des carbones 1 et 14 i,9

2) configuration absolue du carbone 14 i,14

3) configuration absolue du carbone 1 i,15

4) configuration absolue de la sécurinine à l'aide des rayons X i,16

CHAPITRE I - Extraction des alcaloïdes du Phyllantus discoïdes Muell.Arg. I,1 et 2

CHAPITRE II - Etude du spectre de RMN de la sécurinine structure de la phyllochrysine.

A. Analyse du spectre de RMN de la sécurinine II,1

a) protons éthyléniques 4,6 et 7 II,1
b) proton allylique 8 II,4
c) protons portés par le carbone 15 II,6
d) protons portés par le carbone 10 II,12
e) proton 14 II,14

B. Structure de la phyllochrysine II,16

a) structure plane II,16
b) configuration de la phyllochrysine II,23

C. Analyse conformationnelle de la sécurinine et de la phyllochrysine II,33

a) spectre UV II,33
b) courbes de dichroïsme circulaire à température variable II,37
c) étude cinétique de l'iodométhylation de la sécurinine et de la phyllochrysine II,39

CHAPITRE III - Etude des courbes de dichroïsme circulaire des alcaloïdes de la série "sécurinine" III,1

I. Effet Cotton B dans la région de 250 mμ III,7

II. Effet Cotton A III,15

III. Effet Cotton C III,20

CHAPITRE IV - Etude de la fragmentation de la sécurinine et ses dérivés en spectrométrie de masse.

A. Spectre de masse de la sécurinine IV,1

B. Dérivés hydrogénés de la sécurinine IV,5

a) spectre de masse de la dihydrosécurinine IV,7

b) spectre de masse de la tetrahydrosécurinine IV,9

Appendice. Pureté isotopique des dérivés deutériés de la sécurinine. IV,17

CHAPITRE V - Structure de la phyllantine

A. Structure plane V,2

B. Stereochimie de la phyllantine V,8

I. Configuration relative des carbones 12 et 14 V,9

a) Hydroxy-12 benzo(a)quinolizidines V,12

b) Méthoxy-12 benzo(a)quinolizidines V,19

II. Configuration relative des carbones 1 et 14 V,21

III. Configuration absolue et conformation de la phyllantine. V,24

Appendice A. Nouvelle méthode de préparation de la dihydro-3,4 isoquinoléine. V,28

Appendice B. Nouvelle méthode de préparation de la benzo(a)quinolizidine V,31

CHAPITRE VI - Partie expérimentale

Généralités VI,1

I. Extraction des alcaloïdes VI,2

A. Alcaloïdes majeurs VI,3

B. Alcaloïdes mineurs VI,5

II. Produits d'hydrogénation de la phyllochrysine et de la sécurinine VI,8

A. Hydrogénation catalytique de la phyllochrysine VI,8

B. Hydrogénation catalytique de la sécurinine VI,11

C. Hydrogénation catalytique de la phyllantine VI,14

III. Dégradation par le zinc et l'acide sulfurique VI,18

IV. Réduction par $AlLiH_4$ des lactames 5a,5b et 11a VI,19

V. Synthèses VI,21

VII - CONCLUSION VII,1-7

BIBLIOGRAPHIE

DEUXIEME THESE

Proposition donnée par la Faculté

" Etude de l'inversion des molécules
ayant un atome d'azote trivalent "

Vu et approuvé :

Paris, le Juin 1966
Le Doyen de la Faculté des Sciences

MARC ZAMANSKY

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN ROCHE